UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1953-1954 - N° 266

# LE GROUPE DES VIRUS COXSACKIE

## Contribution à l'étude expérimentale, clinique et épidémiologique

Travail exécuté en partie dans le Service des Virus de l'Institut Pasteur de Paris (Professeur Lépine) et au Laboratoire d'Anatomie Pathologique et de Microscopie, Clinique de la Faculté de Bordeaux (Professeur De Grailly)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 9 novembre 1953

PAR

**Jacques DELPY**

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Préparateur d'Anatomie Pathologique
Diplômé de Médecine Coloniale
Certifié d'études spéciales de Médecine aéronautique
Certifié de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

né le 12 novembre 1925, à Châtellerault (Vienne)

Examinateurs de la Thèse : MM. DE GRAILLY, Professeur, Président
AUBERTIN, Professeur.
PAUTRIZEL, Maître de Conférences agrégé.
LEGER, Maître de Conférences agrégé.
— Juges.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1953-1954 - N° 266

# LE GROUPE DES VIRUS COXSACKIE

## Contribution à l'étude expérimentale, clinique et épidémiologique

Travail exécuté en partie dans le Service des Virus de l'Institut Pasteur de Paris (Professeur Lépine) et au Laboratoire d'Anatomie Pathologique et de Microscopie, Clinique de la Faculté de Bordeaux (Professeur De Grailly)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 9 novembre 1953

PAR

**Jacques DELPY**

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Préparateur d'Anatomie Pathologique
Diplômé de Médecine Coloniale
Certifié d'études spéciales de Médecine aéronautique
Certifié de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports
né le 12 novembre 1925, à Châtellerault (Vienne)

Examinateurs de la Thèse — MM. DE GRAILLY, Professeur, Président. AUBERTIN, Professeur. PAUTRIZEL, Maître de Conférences agrégé. LEGER, Maître de Conférences agrégé. — Juges.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1953

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES** : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

**DOYEN** : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL MACHEBŒUF, CRUCHET.

## PROFESSEURS :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale | CREYX<br>BROUSTET | Pathologie générale et expérimentale | SARIC |
| Clinique chirurgicale | PAPIN<br>MASSÉ | Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE | Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | POUYANNE |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE | Clinique des maladies infectieuses | AUBERTIN |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY | Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Anatomie | DUFOUR | Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Anatomie générale et histologie | MAYER | Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Hygiène et Clinique de la tuberculose | PIÉCHAUD | Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLÉE | Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale | REBOUL | Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Chimie | MESNARD | Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Matière médicale | GOLSE | Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Pharmacie | VITTE | Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |
| Physiologie | FABRE | Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN | Hydrologie thérapeut. et climatologie | DUBARRY |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS | | |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Parasitologie | PAUTRIZEL | Pharmacie (1re section) | R. GOLSE |
| Physiologie | Mlle ROUGIER | Pharmacie (2e section) | MASQUELIER<br>QUILICHINI |
| Bactériologie | MOUSTARDIER | Pharmacie (3e section) | CAZAUX |
| Anatomie pathologique | LEGER | Biochimie médicale | NEUZIL |
| Anatomie | RIGAUD | Pathologie expérimentale | FAURE |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine générale | F.-J. TRAISSAC<br>BERGOUIGNAN<br>LENG-LEVY<br>LAVIGNOLLE<br>MORETTI | Obstétrique | CHASTRUSSE<br>FAUGÈRE |
| | | Ophtalmologie | BESSIÈRE |
| | | Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| | | Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Chirurgie générale | LAUMONIER<br>CHAVANNAZ<br>VILLAR<br>TINGAUD<br>DEPAULIS | Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| | | Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| | | Electro-radiologie | LACHAPÈLE |
| | | Odonto-stomatologie | BENOIT |
| | | Urologie | LANGE |

**AGRÉGÉ LIBRE** : M. MAHON (Obstétrique)

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine opératoire | DUFOUR | Pharmacie galénique | N... |
| Accouchements | CHASTRUSSE | Organographie et physiologie végétale | TEMPÈRE |
| Puériculture | VERGER<br>PÉRY | Chimie biologique | MARQUEVIELLE |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI<br>COUSTOU | Chimie analytique | BABIN |
| Anatomie | N... | Pathologie chirurgicale | LAUMONIER<br>VILLAR |
| Cryptogamie | LAUBIE | Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |

*Le Secrétaire principal de la Faculté* : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE

---

A MA FEMME

---

A MA FAMILLE

---

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

---

A CEUX DES EQUIPES D'AVIRON

---

AU PERSONNEL DU SERVICE DES VIRUS
DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

---

A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

---

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE
NAVALE ET COLONIALE

---

A MONSIEUR LE MEDECIN PRINCIPAL BRUGERE
Médecin Major du Centre Médical Marine Paris

---

A MONSIEUR LE MEDECIN DE I^re^ CLASSE RIU
Médecin Adjoint du Centre Médical Marine Paris

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL DE Ire CLASSE
TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

---

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL DE 2e CLASSE
GALIACY

Ancien Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance
Officier d'Académie

---

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE Ire CLASSE
SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A MADEMOISELLE V. SAUTTER

Chef de Laboratoire du Service des Virus
de l'Institut Pasteur de Paris

A qui nous devons tant dans la réalisation de ce travail.

---

A MONSIEUR LE MEDECIN PRINCIPAL GEYER

Professeur à l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes

Qui ne nous a épargné ni son temps ni ses conseils.

---

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. DESSE

(de Quimper)

Qui a pris par ses observations personnelles une si large part à l'élaboration de cette thèse.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEPINE

Chef du Service des Virus de l'Institut Pasteur de Paris

Qui après nous avoir accueilli dans son Service, a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et n'a cessé depuis de nous guider et de nous encourager.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR LEGER

Maître de Conférences Agrégé

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu, depuis trois ans, nous faire profiter de son expérience et dont l'appui ne nous a jamais fait défaut.

---

MONSIEUR LE DOCTEUR R. PAUTRIZEL

Maître de Conférences Agrégé

Docteur ès Sciences

Directeur du Laboratoire Départemental de Sérologie

Expert de l'Office Mondial de la Santé

Croix de Guerre

Officier d'Académie

Faible témoignage de gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée et les conseils prodigués sans compter.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1914-1918

Officier de l'Instruction Publique

Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

En respectueux hommage pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique
et de Microscopie Clinique
Médecin des Hôpitaux
Membre correspondant de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux)
Officier de l'Instruction Publique
Croix des Services Militaires Volontaires

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous donnant ainsi l'occasion de lui exprimer notre profonde gratitude pour nous avoir admis dans son laboratoire et, pendant trois années, prodigué sans compter son enseignement et ses conseils.

# PLAN

Préambule.

Chapitre premier. — Etude expérimentale des virus C.

Chapitre II. — Les virus du groupe Coxsackie en pathologie humaine.

Chapitre III. — Epidémiologie.

Conclusions.

Bibliographie.

Table des matières.

# PRÉAMBULE

COXSACKIE (Cook-Sock-E), est le nom d'un petit village de 2.300 âmes, dans la vallée de l'Hudson, Etat de New-York, à 20 miles au Sud d'Albany, où se produisit en août-septembre 1947 une épidémie de poliomyélite dont 6 cas furent classés comme paralytiques et parmi lesquels figuraient 2 enfants : T. T., 9 ans et K. H., 3 ans et demi. C'est à partir des matières fécales de ces enfants que, sous le titre « Un agent filtrant non identifié, isolé à partir des selles d'enfants atteints de paralysies », G. DALLDORF et G.M. SICKLES décrivaient le 16 juillet 1948, le premier isolement du virus qui devait prendre plus tard le nom de « Virus COXSACKIE ».

De prime abord, il peut paraître curieux qu'il ait fallu attendre 1948, pour découvrir des virus qui depuis se sont avérés relativement faciles à isoler. En fait, et DALLDORF insiste souvent sur ce point, cet isolement ne fut pas l'aboutissement de recherches tendant à découvrir l'agent d'une maladie connue, mais une découverte de laboratoire quelque peu fortuite, bien que survenant au cours de recherches systématiques.

## Historique de la découverte du virus

Les bases de la découverte reposent sur l'isolement d'un virus sur le hamster, en 1942, par C.W. JUNGLEBUT et G. DALLDORF, à Westchester, à partir de la moelle d'un sujet mort

de poliomyélite bulbaire au cours d'une épidémie survenue à Battle-Hill. Cet agent connu sous le nom de Virus M.M. et qui est, semble-t-il, rarement pathogène pour l'homme, a été depuis isolé sur des chimpanzés en Floride et sur d'autres singes en Afrique ; il a pu être inoculé au sigmodon, à la souris, au cobaye et cultivé sur œuf embryonné et en cultures de tissus. Sa constitution antigénique apparut semblable à celle des virus S.K. Columbia, E.M.C. et Mengo, rangés dans le groupe des virus encéphalomyocarditiques.

Cette découverte attira l'attention de DALLDORF sur la possibilité d'isoler des selles de sujets classés comme poliomyélitiques, d'autres virus que ceux ordinairement incriminés (48). Il remarqua aussi, que certains de ces isolements pouvaient être faits sur la souris (44).

En 1947, il entreprit une vaste expérience ayant pour but de tester des selles provenant de plusieurs épidémies de poliomyélite, par inoculation au hamster et à la souris. Après plusieurs insuccès, il décida d'incorporer des souriceaux nouveau-nés aux animaux d'expérience. On savait déjà que l'étude de certains virus comme ceux de la fièvre jaune (18), de l'encéphalite de Saint-Louis (215), de l'encéphalomyélite équine type Est (211) et d'autres virus neurotropes (153), donnait de meilleurs résultats sur les souriceaux nouveau-nés. DALLDORF lui-même avait remarqué que ces animaux étaient extraordinairement réceptifs dans certaines circonstances, à la souche TO d'encéphalomyélite spontanée de la souris ou maladie de THEILER. C'est pour toutes ces raisons, qu'il eut l'idée d'introduire parmi les animaux d'expérience, des souriceaux de 3 à 7 jours et de leur inoculer par voie intra-cérébrale des suspensions de selles provenant du village de Coxsackie. Alors que l'inoculation s'était révélée négative sur tous les animaux employés à ce jour, elle provoqua chez les souriceaux une paralysie associée à des lésions destructrices des muscles striés sans atteinte du système nerveux. L'injection intra-péritonéale ou

intra-musculaire produisait les mêmes symptômes et les suspensions de cerveau des animaux infectés étaient neutralisées par le sérum des malades prélevé à la phase de convalescence, alors que celui de la phase aiguë restait sans action.

Les lésions histologiques des muscles striés n'étaient pas spécifiques puisqu'elles se rapprochaient fort de celles produites par les virus du groupe encéphalomyocarditique (M.M., Columbia S.K., E.M.C., Mengo) et celui de la maladie de Theiler ; cependant, des isolements répétés à partir des mêmes selles ainsi que des passages en série, montrèrent que seuls des souriceaux et des hamsters nouveau-nés étaient réceptifs, ce qui différenciait l'agent en cause des précédents virus. De plus cet agent n'était pas neutralisé par les immuns sérums correspondant à ces virus non plus que par ceux de la maladie de Newcastle, de la Chorioméningite Lymphocytaire et des souches Aycock et Lansing de poliomyélite.

Il s'agissait donc d'un agent inconnu à propos duquel Dalldorf concluait : « Il est indubitable qu'il peut infecter l'homme mais il n'est pas prouvé qu'il provoque chez lui des paralysies ; il est possible que les malades étudiés aient été infectés à la fois par ce nouveau virus et par un virus poliomyélitique classique, en dépit du fait que l'inoculation au singe *rhésus* ait été négative. »

A la suite de cette première communication, Dalldorf et ses collaborateurs isolèrent à nouveau 9 fois des virus ayant les mêmes caractéristiques et, prouvant qu'un grand nombre d'adultes avaient des anticorps neutralisants, conclurent à la grande dissémination de ces agents sans préjuger de leur pouvoir pathogène. Déjà, des souches antigéniquement différentes apparaissaient, dont certaines étaient capables de provoquer en plus des destructions des muscles striés, des lésions du système nerveux central et du tissu adipeux chez les souriceaux. Comme il semblait prématuré, devant l'ignorance de leur rôle en pathologie humaine et des lésions qu'ils pouvaient ou non créer chez

l'homme, de donner à ces virus une dénomination descriptive. DALLDORF proposait le terme de « Groupe des virus Coxsackie », ou virus C. en même temps que leur classification en 2 groupes A et B suivant leur pouvoir pathogène expérimental.

Ces premières communications furent le point de départ de recherches plus étendues effectuées un peu partout dans le monde, ainsi que d'un nombre croissant d'observations dont nous parlerons plus loin en étudiant les caractères généraux de ces virus, leur rôle en pathologie humaine et l'épidémiologie des infections qu'ils provoquent.

CHAPITRE PREMIER

# ETUDE EXPÉRIMENTALE DES VIRUS C.

## A. - CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Les virus Coxsackie ou virus C. peuvent être définis comme représentant un groupe d'agents filtrables et ultrafiltrables, ayant en commun certaines propriétés physiques et biologiques, ainsi qu'un pouvoir pathogène marqué pour les souriceaux nouveau-nés.

Au cours des deux précédentes années, nous avons pu étudier certains aspects expérimentaux des deux premières souches isolées en France : France 50-328 (antigéniquement comparable à Albany groupe A, type 1) et France 50-358 (antigéniquement comparable à Albany groupe B, type 2). C'est pourquoi, en passant en revue les caractères généraux des virus C., nous aurons l'occasion d'insister sur certains points où les propriétés de ces souches ont été plus particulièrement étudiées.

### SOURCES DE VIRUS

Sans nous étendre sur cette question qui sera étudiée avec l'épidémiologie, signalons que les virus C. sont retrouvés le plus fréquemment chez l'homme, surtout dans les selles et les

lavages rhino-pharyngés, mais aussi dans les muscles, le sang et le liquide céphalo-rachidien ; on a pu les isoler aussi dans des égouts et sur des mouches, ainsi qu'il arrive avec les virus poliomyélitiques.

## ISOLEMENT DU VIRUS

Pour considérer que l'isolement d'un virus C. à partir d'un matériel donné, a réussi, il faut :

1° Que l'inoculation pratiquée avec ce matériel, provoque chez les souriceaux une maladie typique avec des lésions anatomo-pathologiques spécifiques ;

2° Que l'on puisse reproduire la maladie expérimentale plusieurs fois à partir du même matériel de départ ;

3° Que le sérum du patient prélevé à la phase de convalescence, neutralise l'agent isolé, ou mieux, que l'on puisse mettre en évidence l'apparition ou l'augmentation du taux des anticorps ;

4° Que le virus isolé puisse être passé en série sur l'animal en donnant chaque fois les lésions typiques (la symptomatologie pouvant elle-même changer par l'adaptation à l'animal).

C'est à partir des selles que se pratique le plus couramment l'isolement des virus C.: Voici quelle est la technique employée dans le service des virus de l'Institut Pasteur.

Les selles sont prélevées dans un récipient à large ouverture et hermétiquement clos. Dès leur réception, elles sont enregistrées, étiquetées et conservées dans une glacière à — 20° jusqu'à leur utilisation. A ce moment, environ 5 grammes de matières sont prélevés et broyés dans un mortier avec de l'eau physiologique, jusqu'à un volume total de 50 cc. L'émulsion est alors

placée dans un flacon à billes et gardée à la glacière à 4° pendant 24 heures, en agitant fréquemment. On prélève le liquide et on le centrifuge à 4.000 tours/minute pendant 20 minutes. Le surnageant est ensuite prélevé et additionné de 1/3 d'éther. On mélange soigneusement puis on décante avec un entonnoir à boule dans un flacon à billes que l'on porte sous une cloche à vide pour évaporer l'éther jusqu'à ce que le liquide ne boue plus. Le liquide est ensuite prélevé et mis dans des tubes en lustéroide préalablement stérilisés aux ultra-violets, puis centrifugé à froid pendant une heure à 5.000 tours/minute. Le surnageant est prélevé dans un récipient et placé dans une cloche à vide que l'on garde à la glacière jusqu'à ce que le volume soit réduit à 5 cc. environ ; si la dessication est complète, on redissout dans 5 cc. d'eau distillée. Après avoir ajouté 100 unités de pénicilline et 5 mmg. de streptomycine par centicube, des cultures de contrôle aérobies et anaérobies sont pratiquées. Si ces cultures s'avèrent positives, on peut soit rajouter des antibiotiques, soit filtrer sur bougie jusqu'à stérilité bactérienne totale. L'extrait est alors prêt à être inoculé.

L'inoculation des selles ainsi traitées se fait sur des souris de 48 heures environ. Les souriceaux et leur mère sont isolés dans un cristallisoir contenant de la sciure et du coton. La suspension peut être inoculée par voie intra-cérébrale, intra-péritonéale ou sous-cutanée. C'est cette dernière que nous préférons, car entre les omoplates il est facile d'injecter jusqu'à 0,1 cc. sans que, le matériel ne ressorte en partie, comme cela se produit souvent par voie intra-péritonéale. Les animaux sont alors observés plusieurs fois par jour pendant 3 semaines environ ; ceux qui meurent avant 24 heures sont éliminés. Après ce laps de temps, quand ils montrent des signes de paralysie ou succombent, les souriceaux sont pelés, éviscérés, mis en tubes scellés et étiquetés puis conservés à la glacière à — 20°. Bien entendu à chaque fois, des examens histologiques de contrôle et des passages sur de nouvelles portées sont pratiqués.

### Titrage du virus

Les souriceaux stockés sont pesés puis broyés dans un mortier de grandes dimensions, préalablement refroidi, ainsi que le pilon, à — 20°. En écrasant rapidement les tissus contre la paroi, de façon qu'ils se congèlent en couche mince, on obtient un broyat très fin avec lequel est pratiquée une suspension en général à 10 % ; l'ensemble est ensuite laissé une nuit à la glacière à 4°. Le lendemain la suspension est centrifugée à froid, 15 minutes à 3.000 tours/minute, et le surnageant est prélevé. Après adjonction d'antibiotiques, des cultures de contrôle sont pratiquées et la suspension peut être conservée à — 20° sans baisse de titre jusqu'à la titration proprement dite. Pour celle-ci, on s'est assuré au préalable un nombre suffisant de portées, toutes du même âge, qui sont mélangées puis redistribuées par groupes de 5 souriceaux. Chaque groupe ainsi qu'une mère, est placé dans un cristallisoir différent. On pratique alors des dilutions à $10^{-1}$, $10^{-2}$... $10^{-n}$ de la suspension primitive, chaque dilution correspondant à un groupe de souriceaux. Ceux-ci sont alors inoculés avec une même quantité de matériel, en général 0,1 cc. puis observés pendant 3 semaines environ. Le nombre d'animaux morts dans chaque groupe est noté et la dose infectieuse 50 % est ensuite déterminée par la méthode des totaux cumulatifs de Reed et Muench (232) en se référant à des tables préalablement établies (P. Lépine in 164, page 1666).

## TAILLE DES VIRUS C.
## FILTRATION
## ULTRAFILTRATION, ULTRACENTRIFUGATION

Les virus C. sont de très petite taille se rapprochant par là des virus poliomyélitiques ; ils passent facilement à travers les filtres bactériens type Seitz E.K. ou les bougies.

Leur dimension estimée par ultrafiltration sur membranes Gradocol, a donné, en appliquant les corrections d'Elford, des chiffres qui varient suivant les auteurs et les souches considérées. Quigley (227), qui le premier étudia la souche Albany A, type 1, trouva en 1949 une taille d'environ 10 millimicrons. Plus tard, Himmelweit et ses collaborateurs obtenaient 15 millimicrons pour les souches A, type 1 et 4 (111). Avec les souches A type 4, B types 1 et 2, Melnick et ses collaborateurs (199), obtenaient des dimensions variant entre 15 et 23 millimicrons, mais seulement 10 pour la souche A type 1. Enfin Quigley en 1951 donne pour les souches A types 1, 2, 3 et 4 et B types 1 et 2, des tailles comprises entre 10 et 15 millimicrons. Donc pour la majorité des auteurs, la taille des virus C. varie entre 15 et 23 millimicrons sauf la souche A type 1, plus petite, qui semble n'en mesurer que 10, quand ces dimensions sont appréciées par l'ultrafiltration.

Melnick et ses collaborateurs ont montré à plusieurs reprises que les virus C. pouvaient être sédimentés après 1 heure de centrifugation provoquant une accélération de 110.000×g. au fond du tube (190). Quigley, au cours de différentes études, a d'abord montré qu'à cette vitesse tout le virus n'était pas précipité (227-228), puis après une centrifugation de 70 minutes à 38.000 tm. (130.000×g. fond tube), il trouva qu'il n'y avait pas de différence entre la virulence du surnageant et celle du sédiment (230) ; il conclut que la densité du virus est à peu près la même que celle du liquide où il est en suspension. Plus récemment, Melnick et ses collaborateurs ont trouvé à l'aide d'une centrifugeuse à rotor analytique que les dimensions des virus C. variaient entre 25 et 30 millimicrons (199). D'après ces travaux et ceux de Briefs et ses collaborateurs en 1952 (15), il semble bien que la constante de sédimentation de Svedberg à 20° (S. 20), se situe pour les virus C. entre 100 et 120 et leur diamètre entre 25 et 30 millimicrons, avec toutefois une réserve pour la souche A, type 1.

## PURIFICATION DES VIRUS C.

De nombreux auteurs se sont attachés à la purification des virus C., la plupart du temps dans le but de préparer des antigènes pour la déviation du complément, mais aussi pour l'étude du virus au microscope électronique. Partant d'un matériel aussi complexe qu'un broyat de souriceaux, il faut dans un premier temps en extraire le virus et dans un deuxième temps, se débarrasser des diverses substances, lipides, protéines, lipo-protéines qui ont été entraînées.

### Extraction

La plupart des auteurs procèdent à une extraction en milieu aqueux de constitution variable. CONTRERAS et MELNICK notamment, semblent avoir adopté l'eau distillée (34-35-36), précédemment ils avaient utilisé l'eau physiologique et le tampon au véronal. Quel que soit le liquide employé, le pH est toujours voisin de 7,4 et la concentration saline de 0,15.

Nous avons, au cours d'une étude exécutée dans le service des virus du Professeur LÉPINE, en collaboration avec P. SLIZEWICZ, comparé la teneur en protéines de différentes extractions pratiquées avec des solutions de pH et de concentration saline variables. Cette étude non encore publiée, nous a montré que l'extraction des protéines était beaucoup plus fonction de M (concentration saline) que du pH et qu'elle est plus importante à M élevé (1,5) qu'à M faible (0,15). Le matériel virulent manifeste un pouvoir tampon élevé et d'autant plus que l'on s'éloigne de pH 7. Lorsque le pH varie, l'extraction des protéines se fait mieux à pH élevé.

En étudiant plus particulièrement des extractions dans l'eau distillée et le tampon au véronal, nous avons obtenu avec ce dernier une teneur en protéines ainsi qu'un pouvoir virulent plus élevés ($ID^{50}$ de $10^{-8,2}$ pour $10^{-7,9}$ dans l'eau distillée).

### Purification

On peut se débarrasser des grosses particules par des centrifugations successives et tenter de sédimenter le virus par ultracentrifugation ; cette technique a été employée par la plupart des auteurs, mais n'élimine pas une grande quantité de facteurs étrangers de petite taille, lipides, protéines et lipoprotéines. Les congélations et décongélations successives, précipitent une certaine partie des protéines, mais ce n'est qu'un adjuvant à des méthodes plus efficaces qui tendent, soit à précipiter électivement le virus comme le méthanol à concentrations décroissantes suivant la méthode de POLLARD utilisée par QUIGLEY (227), soit à précipiter les protéines étrangères en laissant le virus en suspension. C'est cette dernière technique qui a actuellement le plus de faveur. R.L. DODD (73), emploie une solution à 0,5 % d'urate de potasse ; MELNICK et ses collaborateurs (34, 35, 145, 191, 192, 194), ainsi que BRIEFS et ses collaborateurs (15), ont employé la méthode de WARREN (280), en utilisant 5 mmg. de sulfate de Protamine par centicube de suspension à 10 %. BRIEFS et ses collaborateurs, pour une étude au microscope électronique, ont utilisé une digestion préalable par la trypsine cristallisée deux fois, en solution à 0,1 % pendant 2 heures à 37° (15).

Dans le but de préparer des antigènes pour la déviation du complément, nous avons utilisé une méthode de précipitation par le Sulfate de Protamine, 1 cgr. par gramme de souriceau employé, suivie d'un traitement à l'éther refroidi, qui nous a donné des résultats satisfaisants (69). Nous avons poussé plus loin les essais de purification en vue de l'étude de la souche France 50-358 (antig. comparable à Albany A, type 2) au microscope électronique. Dans une première expérience, l'extraction par du tampon au véronal fut traitée par le sulfate de protamine, puis soumise à 6 extractions successives par l'éther froid suivant la méthode déjà décrite (69). La suspension fut alors débarrassée de l'éther restant, sous cloche à vide, puis

centrifugée à froid à 23.000 tm. pendant une heure (30.000×g. fond tube). Le surnageant fut alors ultra-centrifugé de façon à obtenir une accélération de plus de 100.000×g. fond tube, puis le culot remis en suspension après avoir éliminé la plus grande part du liquide surnageant, fut mis en présence d'hématies de poule lysées par la saponine suivant la technique de CARLISLE (23). L'idée directrice était de voir si les virus C. peuvent être adsorbés par ces stromas. Les photographies exécutées au microscope électronique par M^lle^ O. CROISSANT, ne montrèrent pas de particules de virus à la surface des stromas, par contre, le liquide révéla la présence de corpuscules sphériques d'une taille avoisinant 30 millimicrons et présentant les caractères du virus C. tels qu'ils ont été décrits par BRIEFS et ses collaborateurs (15).

**Fig. 1 :** Virus Coxsackie France 50-358 purifié (Microscope électronique, grossissement ×63.000. Service des Virus de l'Institut Pasteur).

En collaboration avec P. Slizewicz, nous avons repris cette étude lors du travail cité plus haut en même temps que nous comparions la purification d'extractions dans des solutions de pH et de concentrations salines variables, ainsi que dans l'eau distillée et le tampon au véronal.Nous avons déjà vu que la quantité de protéines extraite était plus élevée à forte concentration saline (M. 1,5). Cependant la précipitation par le sulfate de protamine s'avéra plus faible à M. 1,5 qu'à M. 0,15. Ce résultat semble paradoxal et nous en avons conclu à un déséquilibre entre la quantité de protéines extraite et celle de sulfate de protamine employée, qui aurait empêché celui-ci d'agir. Cette opinion a été renforcée par la mise en évidence d'un fort pouvoir anti-complémentaire dans ces solutions, vraisemblablement dû au restant de sulfate de protamine. Au contraire, les extractions à concentration saline faible de M. 0,15, bien que la quantité de protéines extraite ait été plus faible, présentèrent un précipité abondant et les solutions obtenues n'avaient pas de pouvoir anti-complémentaire.

L'influence du pH a paru différente suivant la concentration saline : à M. 0,15 le précipité était d'autant plus abondant que le pH était plus près de 7 et l'inverse pour M. 1,5.

A la suite de ces constatations, il nous semble préférable d'utiliser des solutions extractives ayant une concentration saline de M. 0,15 et de pH voisin de 7.

C'est pourquoi dans une deuxième expérience, nous avons étudié la purification par la protamine-éther d'extractions pratiquées avec le tampon au véronal (pH 7,3 et M. 0,15) en les opposant à celles obtenues avec l'eau distillée. Après chaque opération, le titre des protéines et de la virulence fut établi pour chacune des solutions, le taux de protéines de la première extraction étant considéré comme base 100 %. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant (Tableau I) :

TABLEAU I

| | Tampon au véronal | | Eau distillée | |
|---|---|---|---|---|
| | Protéines % | Virulence | Protéines % | Virulence |
| Extraction primitive . . . | 100 | $10^{-8,2}$ | 100 | $10^{-7,9}$ |
| Précipitation sulfate de Protamine . . | 70 | $10^{-7,5}$ | 43 | $10^{-6,2}$ |
| Ether I . . . . . | 52 | $10^{-7,3}$ | 36 | $10^{-5,5}$ |
| Ether II . . . . | 43 | $10^{-7,3}$ | 34 | $10^{-5,5}$ |
| Ether III . . . | 35 | $10^{-7,2}$ | 30 | $10^{-5,5}$ |

D'après ces résultats, nous voyons que :

1° Pour une baisse du taux de protéines sensiblement équivalente, la perte de virulence est beaucoup plus importante avec l'eau distillée qu'avec le tampon véronal.

2° La perte de virulence la plus importante se situe lors de la précipitation par le sulfate de protamine.

3° Cette précipitation est plus élevée dans l'eau distillée, mais s'accompagne d'une grande perte de virulence.

4° Les traitements à l'éther agissent peu sur la virulence dans le tampon véronal, mais diminuent nettement le taux de protéines.

D'où nous concluons qu'il est préférable d'utiliser le tampon au véronal pour les extractions destinées à être purifiées par la protamine-éther. Ceci est plus vrai encore pour la préparation d'antigènes utilisés dans la réaction de fixation du complément ;

avec le tampon véronal, nous avons obtenu des antigènes de titre élevé sans pouvoir anticomplémentaire alors qu'avec l'eau distillée ils étaient fortement anticomplémentaires et n'avaient qu'un titre antigénique extrêmement faible sinon nul ; ceci n'est pas pour nous étonner étant donné la faible virulence du produit, depuis que CONTRERAS et MELNICK ont montré que le virus devait avoir un titre de $10^{-6,5}$ à $10^{-7}$, pour obtenir un antigène correct (35).

La formation du gel que nous avons décrit lors de l'extraction à l'éther (69), est en relation avec la quantité de protamine restant dans le produit : le traitement à l'éther a donc l'avantage de débarrasser la solution d'une grande partie des lipides ou lipoprotéines qui donnent de fausses réactions avec les sérums syphilitiques, et d'extraire une notable quantité du sulfate de protamine restant, diminuant ainsi le pouvoir anticomplémentaire.

## CULTURE DES VIRUS C.

Le premier essai de culture sur œuf embryonné, qui fut fait par DALLDORF et ses collaborateurs, échoua (44). Depuis, HUEBNER et ses collaborateurs (122), après des passages alternés de souris à œufs, réussirent à faire quelques passages en série d'une souche A, type 2, par inoculation dans le sac vitellin.

SLATTER et SYVERTON (255), ont réussi à maintenir une souche du groupe A type 4, au cours de 24 passages sur une culture de tissu embryonnaire de souris.

M. SHAW, en 1951, sur 16 souches essayées, ne trouva que 5 souches qui aient le pouvoir de se développer sur culture d'embryon de poulet. Quatre étaient du groupe A type 2, et une A type 4, la même qui avait été adaptée au tissu embryonnaire de souris par SLATER et SYVERTON. Des 29 souches dont elle tenta la culture sur œuf incubé, une seule du groupe A, type 2, réussit (251).

Godenne et Curnen (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1952, *81*, 81) ont réussi la culture sur œuf incubé avec la souche Easton 10 (Antig. comparable à Albany A, type 8) et quelques souches du groupe A, type 2. Stulberg et ses collaborateurs (261) ont cultivé certains virus C. sur tissu adipeux de souris. Certaines souches, enfin, ont pu se multiplier et provoquer des changements cytologiques dans les cultures de tissu embryonnaire humain en tubes roulants et de testicule de singe (Weller et Coll., Fed. Proc., 1952, *11*, 486).

Il semble que le succès de telles cultures dépende surtout de la souche employée et réussisse mieux avec celles du groupe A types 2, 4 et 8. Notons cependant que deux souches antigéniquement semblables mais non de même origine, peuvent se comporter différemment. Jusqu'à présent, à notre connaissance, aucune souche du groupe B ne semble avoir été cultivée *in vitro*.

## RESISTANCE DES VIRUS C. A L'EGARD DES AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Les virus C. sont extraordinairement résistants et ressemblent en cela aux virus poliomyélitiques. Dans les prélèvements de selles, muscles, lavages pharyngés, aussi bien que dans les tissus des animaux infectés, ils se conservent pendant des années congelés à — 70° ou même à — 20°, sans perte de virulence considérable.

Les tissus infectés peuvent se conserver dans des solutions de glycérine à 50 % ou dans du sérum de cheval, pendant au moins 70 jours à la température du laboratoire et en glacière à 4° pendant plus d'un an.

L.K. Robinson (238), a étudié l'effet de la température et du pH sur trois souches du groupe A, types 1, 2 et 3, et sur deux du groupe B, types 1 et 2. Comme les souches classiques de

poliomyélite, ces virus se sont avérés résistants à de grandes variations.

A la température du laboratoire, toutes ces souches ont résisté 24 heures à des pH variant entre 2,3 et 9,4 et 7 jours à des pH de 4 à 8. Les souches du groupe B et celles du groupe A type 2, ont résisté 7 jours à des pH de 2,3 à 9 ; la souche A, type 1 perdit une partie de sa virulence à pH 2,3 en 24 heures et toute activité disparut en 7 jours. C'est la souche A, type 3 qui parut la plus sensible aux pH de 9,4 à 9,6. Le virus s'avéra plus résistant dans des solutions d'acide chlorhydrique que dans le tampon au véronal acide de même pH.

Au point de vue thermolabilité, toutes les souches perdent leur virulence après chauffage à 55° pendant 30 minutes, mais toutes excepté A type 2 supportent 49° pendant le même temps.

Les antibiotiques comme la pénicilline, la streptomycine, la chloromycétine et la terramycine sont sans action sur les virus C. aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

De même, ces virus résistent à l'action de certains antiseptiques comme l'éther, l'alcool à 70° et le lysol à 5 %. Par contre, le chlore, l'acide chlorhydrique N/10 et le formol à 0,3 % l'inactivent rapidement.

Lors de nos essais, la lyophilisation ou l'exposition d'une solution virulente à $10^{-8}$ en couche fine aux ultra-violets pendant dix minutes, n'ont pu inactiver complètement le virus France 50-358 (antig. comparable à Albany A, type 2).

# B. - PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES VIRUS C.

## I. - INFECTION EXPÉRIMENTALE

### ANIMAUX RECEPTIFS

#### Souriceaux et hamsters nouveau-nés

Bien que l'isolement à partir de matières fécales puisse se faire sur Hamsters nouveau-nés, le souriceau demeure l'animal le plus sensible à ces virus. Cette caractéristique fait d'ailleurs partie de leur définition. A notre connaissance, les autres animaux qui ont pu être infectés, l'ont été à partir de virus déjà isolé sur souriceau.

Cet animal peut être infecté par voie intra-cérébrale, intra-péritonéale, sous-cutanée et même, mais moins fortement par voie orale. Cette dernière a été expérimentée par KAPLAN et MELNICK (130) qui, avec 4 types antigéniques différents (B types 1 et 2, A types 1 et 4), ont montré qu'elle était environ 10.000 fois moins sensible que la voie sous-cutanée. Cependant même si les animaux survivent, ils produisent des anticorps neutralisants.

La sensibilité des souriceaux comme des hamsters diminue progressivement avec l'âge, depuis la naissance. Cette résistance dont la cause nous échappe encore, est différente suivant la souche de virus ainsi que suivant son adaptation à la souris. GOLDBLUM a étudié récemment la sensibilité suivant l'âge de

souriceaux inoculés avec 5 souches différentes : Conn. 5 (B, type 1), Ohio 1 (B, type 2), Nancy (B, type 3), Easton 2 (A, type 1) et Texas 1 (A, type 4). Dès le 5e jour les souris étaient résistantes à la souche Ohio 1, alors que jusqu'à 3 semaines, elles étaient sensibles à Texas 1.

Avec les souches 50-328 et 50-358, nous avons infecté couramment des souriceaux de 11 jours qui, après une incubation de 5 jours ont présenté des paralysies importantes et sont morts 8 jours après l'inoculation. Avec les mêmes souches, des animaux de 17 jours n'ont pas présenté de paralysies.

### Souris adulte

La souris adulte a pu être infectée par un virus Conn. 5 préalablement adapté au pancréas de cet animal (219). Comme nous le verrons en étudiant l'anatomie pathologique, DALLDORF a montré que peu d'animaux mouraient des suites de cette nécrose pancréatique (62).

KILBOURNE et HORSFALL (138) ont pu en 1951, infecter des souris adultes en leur injectant, 1 heure avant un virus Conn. 5, 2,5 à 7,5 mmg. de Cortisone. Leur réceptivité s'avéra être alors aussi grande que celle du souriceau, mais les animaux succombaient sans paralysies, présentant seulement des signes infectieux marqués. Des expériences analogues ont été répétées en France par LEVADITI et ses collaborateurs (176), en Angleterre par FINDLAY avec une souche A et en Allemagne par O. VIVELL avec la souche B, type 1 de DALLDORF. Ce dernier n'a obtenu aucun succès. SULKIN et ses collaborateurs (265) ont proposé un moyen de classification des virus C. suivant leur capacité d'infecter ou non les souris adultes traitées à la cortisone.

Nous avons expérimenté la technique de KILBOURNE et HORSFALL avec la souche France 50-328 (A, type 1) : Un premier lot, traité une heure avant une dose massive de virus, par 5 mmg.

de cortisone n'a présenté aucun signe ; un deuxième lot traité avec 7,5 mmg. de Cortisone, est mort de pneumonie 7 jours après.

Un troisième lot reçut journellement pendant 3 jours 2,5 mmg. de cortisone et une seule injection de virus le premier jour. Sur 5 souris, 2 moururent le troisième jour, les 3 autres le quatrième. Les témoins qui n'avaient pas reçu de virus ou du virus sans cortisone, ne présentèrent aucun signe. Le muscle des souris mortes s'avéra hautement virulent, tuant des souriceaux de trois jours 48 heures après l'inoculation ; le muscle des témoins ne parut pas contenir de virus.

Il semblerait donc qu'une injection journalière de 2,5 mmg de cortisone, puisse rendre la souris adulte très sensible à la souche 50-328.

Le docteur G. Desse nous a confié avoir observé l'action favorisante de la cortisone sur le pouvoir pathogène des virus C. chez l'homme : un malade présentant des douleurs rhumatoïdes, fut traité à la cortisone et fit, dès le lendemain, une crise typique de myalgie épidémique.

Kaplan et Melnick (130), en même temps qu'ils mettaient en évidence la sensibilité des souriceaux aux virus C. par voie orale, ont montré que la souris adulte non seulement est résistante par cette voie, mais encore ne présente pas d'anticorps neutralisants comme cela se produit après une injection parentérale. Les souriceaux nés de mères ayant ingéré des virus C. n'ont présenté aucune résistance à ces virus.

Lors de nos expériences avec les souches françaises, il est arrivé fréquemment qu'une mère dévore des souriceaux paralysés : les portées suivantes n'ont jamais présenté de résistance à ces virus, même à des dilutions allant jusqu'à $10^{-8}$.

### Mérion

P. Lépine et ses collaborateurs, ont montré que chez le mérion (*Meriones Shawii*), non seulement les animaux nouveau-nés,

mais aussi les animaux de trois semaines, sont régulièrement sensibles à l'inoculation de virus C. souche 50-328.

Avec des animaux de 1 mois et plus, 50 % succombent entre le 6e et le 8e jours.

Enfin, un animal de 6 mois présenta 7 jours après l'inoculation des paralysies typiques et, sacrifié, montra des altérations musculaires classiques.

Chez tous ces animaux, le myocarde était particulièrement lésé (159).

### Singe

Inoculé par voie parentérale, le singe ne présente aucun signe clinique d'infection, mais des anticorps apparaissent dans son sérum (44-190). Melnick et Ledinko (193), ont montré que le singe *Cynomolgus* pouvait être infecté par voie orale : l'animal fait une infection sub-clinique qui se traduit par une forte fièvre de deux à trois jours, et on peut identifier le virus dans la gorge et les selles. Le sérum de ces animaux présente une teneur élevée en anticorps neutralisants et déviant le complément. Les singes *Rhésus* et Cercopithèques n'ont pu être infectés par cette voie. Le chimpanzé, lui, peut être infecté mais sans manifestations cliniques : l'animal présente du virus dans le pharynx (3 à 7 jours), dans le sang (2 à 3 jours) et dans les selles (12 à 35 jours). Des anticorps neutralisants spécifiques apparaissent au bout de 12 jours environ et persistent au moins deux ans (206).

## LA MALADIE EXPERIMENTALE DU SOURICEAU

Alors que le tableau clinique de l'infection expérimentale par des souches du groupe A est relativement monotone, celui provoqué par les souches B est beaucoup plus varié, car il correspond, comme nous le verrons plus loin, à des lésions anatomo-pathologiques diverses.

En général, les animaux inoculés avec ces souches présentent

environ 48 heures après, une presque totale impossibilité de mouvements ; souvent s'y superposent des convulsions, des spasmes, surtout aux membres. La trémulation de la tête est fréquente. Dans certains cas, l'apathie générale est le seul symptôme jusqu'à la mort qui survient le plus souvent 24 heures après le début de la maladie. MELNICK et GODMAN ont étudié la multiplication et la distribution de la souche Conn. 5 (B, type 1) dans les différents tissus du souriceau inoculé (201) : Le virus est trouvé à un titre élevé dès le deuxième jour dans le sang, le cœur, le foie, le muscle, la paroi intestinale et son contenu et il y persiste 8 jours sauf dans le sang où son taux diminue dès le 5$^{e}$ jour. Ce sont les muscles et le cerveau qui ont le titre le plus élevé et où le virus persiste jusqu'au 9$^{e}$ jour.

Tout récemment, CONTRERAS et MELNICK (35), ont étudié le développement du virus chez le souriceau avec les souches Conn. 5, Ohio 1 et Nancy (B, types 1, 2 et 3), Easton 2 et Texas 1 (A, types 1 et 4). Les souches du groupe B se multiplient plus rapidement que celles du groupe A : il leur faut 36 heures pour atteindre le titre ($10^{-6}$) que celles du groupe B atteignent en 12 heures. La décroissance de la sensibilité des souris au cours de la première semaine qui suit la naissance, est moins marquée pour la souche Texas 1 et va en augmentant pour les souches Easton 2, Conn. 5 et Ohio 1.

L'aspect clinique de l'infection par des souches A est avant tout représenté par des paralysies flasques. Avec des virus très entraînés, comme les souches françaises 50-328 et 50-358 dont nous nous servons, il n'est pas rare de voir les animaux très jeunes être littéralement sidérés après 36 heures, sans que l'on puisse nettement observer ces paralysies ; d'autre part, ces animaux présentent rarement de grosses lésions musculaires, la rapidité de l'évolution ne leur laissant pas le temps de s'organiser. Le titre du virus est très élevé, dépassant $10^{-8}$.

Sur des animaux plus âgés (8 à 11 jours) ou en atténuant le

virus, le cours de la maladie est plus lent et permet l'observation des différents stades.

Les prodromes sont souvent une sorte d'apathie, de faiblesse générale ; le souriceau a perdu sa vivacité habituelle et répond avec retard à des excitations brutales telles que le pincement de la queue. Un affaiblissement du cri, de la gêne respiratoire, une certaine anorexie sont fréquemment observés. Dans les jours qui suivent, les paralysies s'installent, prédominant sur les extrémités ; elles débutent par des parésies qui donnent à l'animal une démarche chancelante caractéristique. Quand elles sont unilatérales, le souriceau a tendance à tourner en rond en laissant traîner un ou plusieurs membres. A un stade plus avancé, probablement par paralysie des muscles pharyngés et de la base de la langue, l'animal ne tête plus et maigrit rapidement ; le cri est inexistant ou très faible, la respiration est haletante, on observe quelquefois de la cyanose. Après un certain temps, les muscles présentent parfois une nette induration qui tend à fixer les membres en flexion ou plus souvent en extension, provoquant chez l'animal des postures caractéristiques qu'il conservera jusqu'à la mort.

P. Lépine, V. Sautter et L. Renié ont décrit de curieuses lésions provoquées lors des premiers passages par certaines souches isolées en France et non encore typées : il s'agit de hernies abdominales, provoquées par des lésions étendues des muscles grands droits (158). Le nombre d'animaux présentant cette lésion fut beaucoup plus faible lors du deuxième passage et elle disparut au cours des passages ultérieurs. Ces auteurs ont pu préciser depuis, que l'apparition de ces hernies était conditionnée par l'action conjuguée de la trypsine (présente surtout dans les selles des enfants) et du virus, d'où la disparition aux passages suivants lorsqu'il n'y a plus de trypsine. C'est l'action du virus sur une fibre déjà attaquée par la trypsine qui entraîne sa digestion complète avec hernie de la paroi.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES INFECTIONS A VIRUS COXSACKIE

L'anatomie pathologique des lésions expérimentales qu'ils provoquent, a été à la base de nos connaissances sur les virus C. Ces lésions ainsi que l'affinité particulière de ces virus pour le souriceau et le hamster nouveau-né, ayant constitué leur première définition.

Primitivement considérés comme capables de provoquer la seule dégénérescence des muscles striés, la variabilité des lésions qu'ils induisent devait bientôt amener DALLDORF et ses collaborateurs à proposer leur classification en deux groupes A et B : Le groupe A produisant des lésions des seuls muscles squelettiques qui sont touchés de façon plus ou moins généralisée, le groupe B causant des altérations comparables mais focales, ainsi qu'une encéphalomyélite sévère et des lésions du tissu adipeux (43 à 55).

Depuis, de nombreux travaux effectués dans différents pays, sont venus modifier ces conceptions et, si la classification des virus C. en groupes A et B est toujours valable, elle n'a plus actuellement, nous le verrons plus loin, sa primitive simplicité. De nouvelles lésions portant sur différents organes ont pu être décrites, que nous nous proposons de passer rapidement en revue en même temps que les aspects classiques. Notre expérience personnelle ne portant que sur des souches du groupe A, nous insisterons sur l'aspect des modifications musculaires.

### Muscles squelettiques

Les lésions ressemblent à la dégénérescence hyaline de ZENKER, quel que soit le type antigénique du virus qui les cause (50-51 à 62 ,101, 103, 149, 201, 217, 276, 278) ; elle est généralement localisée à certains groupes musculaires pour les souches du groupe B et beaucoup plus généralisée pour le groupe A. Au point de vue macroscopique, les muscles touchés sont

pâles et blanchâtres. Au microscope, la première altération remarquée est une prolifération des noyaux, suivie par un changement des affinités tinctoriales et un gonflement par segments des fibres musculaires. Puis il se produit une fragmentation pycnotique des noyaux en même temps que la striation disparaît, tandis que les segments dégénérés se transforment en masses homogènes, hyalines et réfringentes. Le sarcolemme en général, reste intact. En même temps que cette nécrose segmentaire, on remarque un œdème interstitiel et une infiltration par des cellules hystiocytaires. Des phagocytes mononucléés pénètrent alors le sarcolemme des fragments nécrotiques et le débarrassent de la masse hyalinisée. A ce stade décrit par LAWSON comme « nécrose granulaire » (149), les segments touchés présentent un aspect de « tubes sarcolemniques » bourrés d'hystiocytes, de restes de substance hyaline et de figures de régéné-

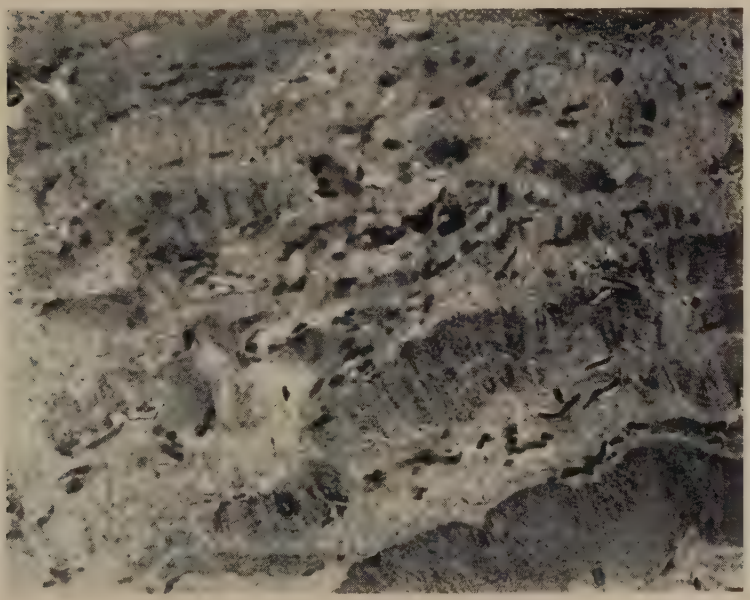

**Fig. 2 :** Muscle humain au cours d'une infection à virus C., biopsie jambier antérieur (Service photographique de l'Institut Pasteur).

rescence au début. Ces figures se présentent comme des fibres étroites, fortement basophiles, avec une rangée centrale de noyaux allongés et nucléolés. Le développement de ces fibres est guidé par le sarcolemme restant.

Ces lésions correspondent tout à fait à celles que nous observons d'habitude avec les souches France 50-328 (antigéniquement semblable à Albany A, type 1) et France 50-358 (antigéniquement semblable à Albany A, type 2), à condition que les animaux soient suffisamment âgés, ou le virus atténué, pour permettre une survie d'aù moins huit jours après le début des paralysies.

Les examens histologiques de muscle humain (fig. 2) au cours d'infections à virus C. rapportés par LÉPINE et ses collaborateurs (157-160), ROULET (85) et VIVELL (278), ont montré toute la gamme des lésions observées chez le souriceau. (P. LÉPINE, « Le virus Coxsackie et ses rapports avec la maladie de Bornholm », *La Semaine des Hôpitaux*, 1953, n° 69, 10 novembre).

Enfin, GIFFORD et DALLDORF ont observé chez le souriceau paralysé une baisse de la créatinine et du potassium musculaires, coïncidant avec une créatinurie importante (97).

### Système nerveux central

La plupart des auteurs (52, 101, 201, 217, 276), s'accordent pour présenter ces lésions comme une encéphalomyélite diffuse, prédominant sur le cerveau, bien que des altérations des cornes antérieures de la moelle aient été décrites (55, 101). LEVADITI et ses collaborateurs (165, 172), qui ont longuement étudié les propriétés des souches B, appellent ce processus la « Cœlogénèse névraxique », du fait de la formation de cavités kystiques dues à la lyse des éléments nobles, des cellules mésogliques et à un degré moindre de l'oligodendroglie.

### Tissu adipeux

Il se produit une dégénérescence nécrotique, prédominant sur les bourrelets graisseux interscapulaires, cervicaux et céphaliques, au niveau des articulations et rarement dans le mésentère. Elle peut, suivant DALLDORF, représenter la seule lésion observée avec certains virus du groupe B. Il s'agit d'une nécrose des cellules graisseuses avec une réaction granulomateuse qui devient prépondérante. A la périphérie des lobules, on trouve de multiples foyers de nécrose avec amoncellement des noyaux et réaction leucocytaire inflammatoire. Une régénération peut se produire avec surcharge en sels de calcium.

### Cœur

PAPPENHEIMER (217), MELNICK (201) et GODMAN (101), ont montré que certaines souches dans le groupe B (Conn. 5, Ohio 1) aussi bien que dans le groupe A (Texas 1, Easton 2) peuvent provoquer chez le souriceau une myocardite nécrotique focale.

### Foie

Les altérations du foie semblent jusqu'à présent être le fait des seules souches classées dans le groupe B, particulièrement la souche Conn. 5 (antigéniquement semblable à Albany B, type 1) et chez des animaux très jeunes, de un à deux jours (101). Décrites par PAPPENHEIMER et ses collaborateurs (217) et à quelques détails près, elles rappellent l'hépatite de la fièvre jaune.

### Pancréas

Une nécrose parenchymateuse qui sépare les ilots de LANGERHANS, a été décrite dans les mêmes conditions que les lésions hépatiques. PAPPENHEIMER et ses collaborateurs (219), ont montré en 1951, que la souris adulte répond à l'injection d'une seule dose infectieuse de la souche Connecticut 5, par une

nécrose parenchymateuse qui, si l'animal survit, est remplacée par du tissu adipeux ; les ilots endocriniens sont épargnés. Plusieurs passages en série ont pu être faits avec du pancréas chez la souris adulte.

Dalldorf en 1952 a montré que ce tropisme pour le pancréas de souris adulte, peut être définitivement perdu par le virus lors de passages prolongés de cerveau à cerveau (62), et que même avec une souche très entraînée par des passages de pancréas, peu d'animaux meurent à la suite de cette infection.

### Poumons

Pappenheimer et ses collaborateurs (217), Melnick et Godman (201), ont observé avec certaines souches du groupe B, des lésions d'emphysème pulmonaire.

### Reins

Devant les lésions musculaires étendues provoquées par les souches du groupe A, O. Vivell (276, 278), a attiré l'attention sur les lésions rénales, par analogie avec la néphrose myoglobinurique du syndrome d'écrasement ou « Crush kidney » des auteurs américains, qui suit des destructions étendues du tissu musculaire.

## CRITIQUE DE LA CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les travaux de Godman, Bunting et Melnick (101) venant après ceux de Pappenheimer et ses collaborateurs (217, 219), ont suggéré que des virus antigéniquement différents, ne sont pourtant pas clairement divisibles en groupes A ou B. Il est possible de rencontrer ainsi des affinités pathologiques allant de celles de la souche Conn. 5 (antig. semblable à Albany B, type 1), qui produit des destructions musculaires variables, des lésions étendues du S.N.C., du tissu adipeux, du foie et du

pancréas, à celles de la souche Texas 1 (antig. semblable à Albany A, type 4), qui touche surtout le muscle et le cœur, mais provoque rarement des lésions du S.N.C., des viscères ou du tissu adipeux. Des effets intermédiaires entre ces deux extrêmes pourraient être produits par d'autres virus C., en particulier la souche Ohio 1 (Albany B, type 2) et Nancy (Albany B, type 3) (204, page 342).

Il faudrait donc tenir compte dans la classification histologique, du passé historique des souches et des méthodes d'entretien utilisées. Il a été montré que certaines lésions varient avec la voie d'inoculation (99) et nous avons vu qu'elles pouvaient varier aussi avec le tissu employé pour cette inoculation, comme dans le cas des atteintes du pancréas de souris adulte (62).

Il paraît évident que la distribution des lésions chez la souris est influencée par nombre de facteurs, comprenant la souche et la dose de virus, la voie d'inoculation, la souche et l'âge des animaux employés, ainsi que l'intervalle entre l'inoculation et la fixation du tissu aux fins d'examen. Ces variations font que la classification anatomo-pathologique des virus C. est peut-être moins sûre, bien que plus rapide, que la classification sérologique.

## ANALOGIE AVEC LES LESIONS RENCONTREES DANS D'AUTRES MALADIES

Bien d'autres affections peuvent au point de vue expérimental, créer les lésions décrites plus haut, à part, peut-être, celles du tissu adipeux : les encéphalites saisonnières pour le S.N.C., la fièvre jaune et l'hépatite épidémique pour le foie, les oreillons dans une certaine mesure pour le pancréas, bien qu'ils attaquent également les ilots endocrines, l'encéphalomyocardite et la carence en vitamine E pour le muscle ; mais le problème le plus intéressant est celui posé par la poliomyélite ; nous avons vu que depuis les travaux de Lépine et ses collaborateurs, la

réalité des lésions musculaires provoquées chez l'homme par les virus C. n'était plus douteuse. Antérieurement, de nombreux auteurs étaient en désaccord sur le rôle de la dégénérescence des neurones moteurs sur les lésions histologiques tardives, atrophiques, du tissu musculaire dans la poliomyélite humaine. Des recherches récentes sur la poliomyélite de l'homme et du singe montrent l'apparition de lésions primaires de la musculature (20, 22, 70, 76, 129, 246). Jungeblut et Steevens (129), ont même identifié le virus dans le muscle.

Il faut noter que la fréquence avec laquelle des infections doubles par les virus C. et poliomyélitiques ont été rapportées au cours de la poliomyélite humaine (5, 52, 125, 198, 200, 205, 236, 254, 277, 278), pose la question du rôle des virus C. dans ces lésions musculaires primitives.

## ETUDE DE L'ACTION DES VIRUS C SUR LA JONCTION MYO-NEURALE CHEZ LE SOURICEAU

J. Carey en 1943 et 1944, a montré l'atteinte primitive et non secondaire des plaques motrices terminales chez le singe inoculé avec du virus poliomyélitique (20, 22). Cet auteur a observé une disparition de la plupart des plaques motrices, réalisant d'emblée une « énervation myoneurale », avec apparition éphémère d'inclusions à proximité des plaques dégénérées ; puis, la dégénérescence, née au niveau de la plaque, touche bientôt les nerfs moteurs en remontant le long du cylindraxe de façon centripète.

Il nous a paru intéressant de rechercher si, sur les souriceaux inoculés avec des virus C. et présentant des paralysies, de telles lésions des plaques motrices et des nerfs moteurs, pouvaient être observées au sein d'un tissu musculaire lui-même complètement bouleversé.

## Matériel et méthodes

Deux souches de virus ont été utilisées : France 50-328 (antigéniquement comparable à Albany A, type 1) et France 50-358 (antigéniquement comparable à Albany A, type 2).

Des portées de souriceaux suisses d'âges différents furent inoculées les unes par voie intra-cérébrale, les autres par voie intra-péritonéale, sous-cutanée et intra-musculaire.

Des contrôles furent effectués avec des souriceaux des mêmes portées, inoculés par les mêmes voies, avec des broyats de souriceaux sains, ainsi que sur des animaux non inoculés.

Chaque jour qui suivit l'inoculation, jusqu'au cinquième jour après l'apparition des paralysies, des souriceaux furent sacrifiés et examinés les uns après coloration à l'hématéine-éosine, les autres après préparation par la méthode au chlorure d'or de Ranvier modifiée par Carey et Wilkinson (21).

Les préparations classiques par coupe et coloration à l'hématéine-éosine, ont eu pour but de constater la progression des lésions musculaires.

Le choix des muscles examinés a porté principalement sur le biceps, les pectoraux, le quadriceps et les muscles de la partie postérieure de la cuisse.

Chaque fragment de muscle pathologique traité par la méthode au chlorure d'or, a été entièrement dissocié et examiné, ce qui a porté le nombre des préparations étudiées à plus de 500.

## Résultats

Nous voudrions signaler ici l'extrême difficulté d'une telle étude : les fibres musculaires du souriceau, de dimensions très réduites, se prêtent mal à la dissociation alors même que le muscle est sain et à plus forte raison dans le muscle pathologique. Les rapports de la jonction myoneurale, extrêmement fine et délicate, sont fréquemment bouleversés par la dissociation mécanique et présentent des figures qui pourraient en imposer pour des aspects pathologiques.

Cette étude a porté sur les plaques motrices et sur les fuseaux neuro-musculaires sensitifs. Il est relativement facile de faire la distinction entre les fibres nerveuses motrices et sensitives : les premières émanent de gros troncs nerveux et se ramifient de suite en un bouquet se distribuant aux différentes fibres musculaires voisines ; les secondes, au contraire, se présentent comme de fins rameaux nerveux, très étendus, traversant une grande partie de la préparation, pour aboutir à un appareil fusiforme,

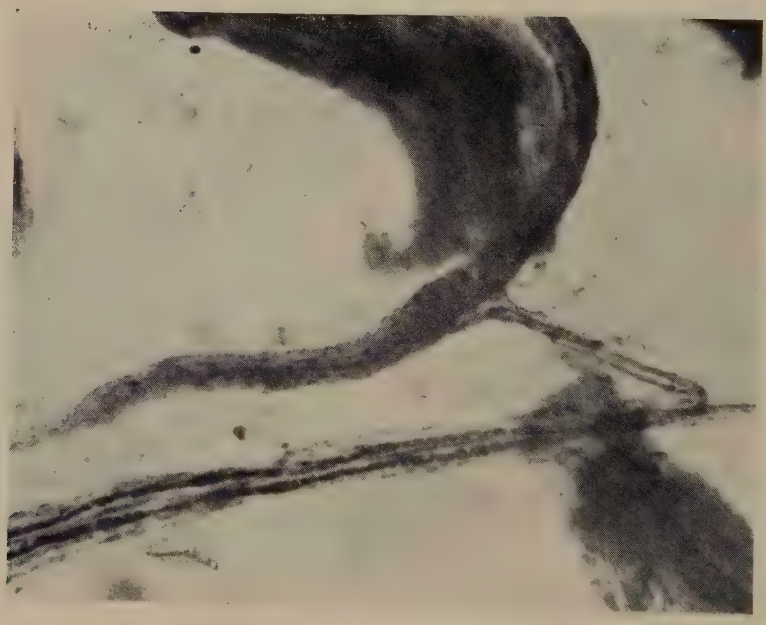

**Fig. 3 :** Fuseau neuro-musculaire. muscle de souris de 12 jours (5e jour de paralysie). Imprégnation au chlorure d'or. (Photographie du Centre de Diagnostics Biologiques de Bordeaux).

très allongé, occupant une grande partie de la fibre musculaire. En fait, à cet appareil, se terminent toujours deux rameaux nerveux : l'un, dès sa pénétration, semble se résoudre à l'intérieur du « cylindre granuleux » décrit par les classiques, cylindre où aboutit la fibre sensitive en se ramifiant en ramuscules ter-

minés par des fleurons et arborisations serrées. L'autre, à notre avis, serait une fibre partie de la ramification motrice qui, après un trajet plus ou moins long, accolée à la fibre sensitive, se terminerait dans le fuseau neuro-musculaire en y constituant une petite plaque motrice ; cet élément correspondrait en tous points avec les « fibrilles ultra-terminales », décrites par RUFFINI (fig. 3).

Au cours de l'examen de nombreuses préparations, alors que nous pouvions nettement suivre les différents stades de la dégénérescence musculaire, nous n'avons jamais observé de modifications de la structure nerveuse, autres que celles rencontrées dans les muscles normaux : là, comme dans les fragments lésés, nous avons pu voir, par rupture mécanique, la rétraction en massues de la fibre nerveuse, ainsi que des aspects moliniformes rappelant la dégénérescence péri-axile de GOMBEAU. Même si leur définition au sein de la masse musculaire lésée s'est avérée parfois difficile, nous n'avons jamais observé la disparition des plaques motrices, encore moins la dégénérescence centripète des rameaux nerveux. C'est pourquoi, bien que nous ne rejetions pas la possibilité de lésions fines hypothétiques impossibles à préciser avec les méthodes employées, nous pensons pouvoir avancer que la structure nerveuse ne subit pas de modifications. Cette opinion se trouve confirmée par le fait que les examens électriques du muscle humain lors des infections à virus C., ont toujours montré l'intégrité des neurones moteurs (187) ; or, il est bien prouvé actuellement que l'atteinte musculaire est en tous points comparable chez l'homme et chez le souriceau. Bien entendu, ces conclusions ne sont applicables qu'aux virus du groupe A et aux seules souches employées par nous. Il n'en est peut-être pas de même pour les souches du groupe B dont l'affinité neurotrope est plus poussée.

Si cette intégrité de la plaque motrice au cours d'un processus hautement destructif pour le muscle venait à être confirmée, ce serait un argument de plus en faveur de l'origine purement nerveuse de cette plaque (NOEL).

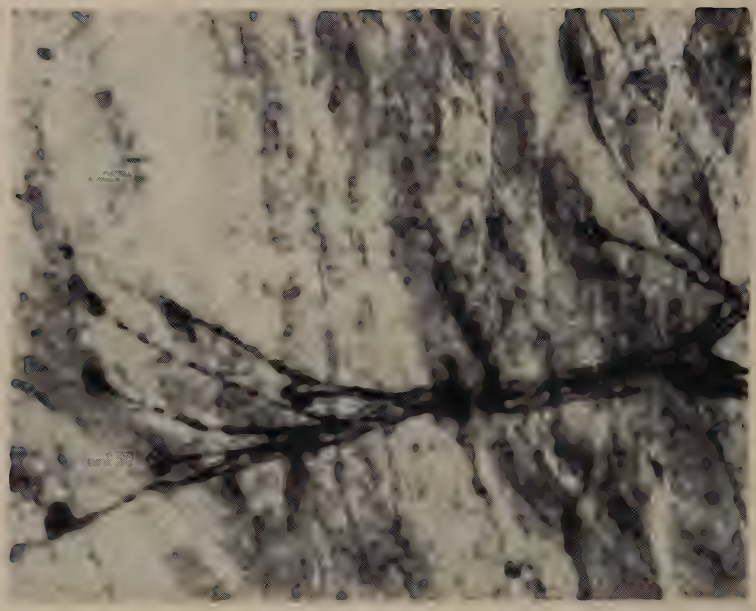

**Fig. 4 :** Arborisation nerveuse motrice, muscle de souris normale témoin (âge: 12 jours). Imprégnation au chlorure d'or. (Photographie du Centre de Diagnostics Biologiques de Bordeaux).

**Fig. 5 :** Arborisation nerveuse motrice, muscle de souris au 3e jour des paralysies (âge: 10 jours). Imprégnation au chlorure d'Or. (Photographie du Centre de Diagnostics Biologiques de Bordeaux)

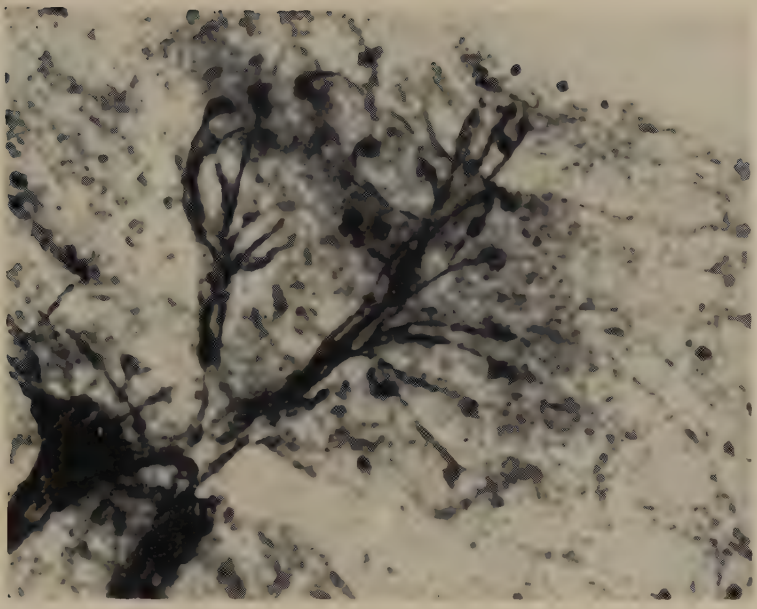

**Fig. 6 :** Arborisation nerveuse motrice, muscle de souris au 5e jour des paralysies (âge: 12 jours). Imprégnation au chlorure d'or. (Photographie du Centre de Diagnostics Biologiques de Bordeaux).

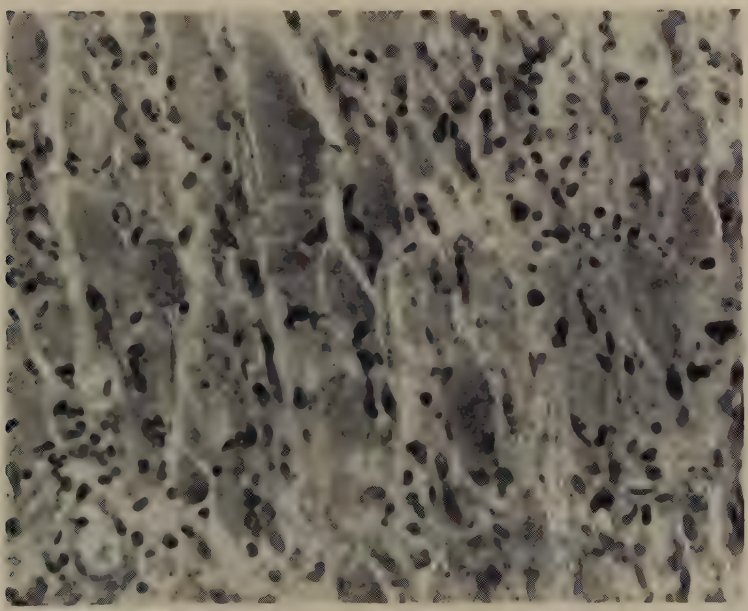

**Fig. 7 :** Même animal que pour la figure 6. Coupe de muscle, coloration hématéine-éosine. (Photographie du Centre de Diagnostics Biologiques de Bordeaux).

## II. - RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

### GENERALITES

L'infection par les virus C. provoque chez l'homme et l'animal l'apparition de deux types d'anticorps : Neutralisants et déviant le complément. Les premiers ont été rapidement mis en évidence dès la publication princeps de DALLDORF (43, 44), et ont servi à différencier antigéniquement les premiers virus isolés (190, 252). C'est CASALS et ses collaborateurs (24) qui recherchant une réaction *in vitro* pour l'identification de ces virus, essayèrent l'hémagglutination et la déviation du complément. La première de ces réactions fut et demeure actuellement malgré toutes les recherches, impossible à réaliser, alors que la seconde, devenue classique est d'un très grand secours par sa relative simplicité dans le diagnostic des infections à virus C. aussi bien que dans la classification des souches et dans les enquêtes épidémiologiques.

Même si l'infection demeure cliniquement inapparente, elle provoque chez l'homme et chez certains animaux l'apparition d'anticorps (10, 11, 24, 118, 142, 144 à 146, 186). Ces anticorps sont spécifiques de groupe et de type. Il n'y a pas d'immunité croisée avec les virus poliomyélitiques, Columbia S.K., M.M., E.M.C., Newcastle, Oreillons, Herpès, Looping Ill, Encéphalite équine type Vénézuéla et de la maladie de Theiler (39, 41, 43, 44, 190).

La preuve de l'existence de différents types immunologiques distincts a été apportée par différentes méthodes : Neutralisation croisée chez le souriceau (195, 252), réactions croisées de déviation du complément (24, 34, 142), protection croisée chez le souriceau né de mère vaccinée (196) et protection croisée chez le

chimpanzé (192) ; toutes ces méthodes ont donné des résultats comparables.

Une nouvelle preuve de la spécificité des anticorps, a été donnée lors de la contamination accidentelle de travailleurs de laboratoire : dans le sérum de ces sujets, apparurent des anticorps spécifiques pour le type de virus avec lequel ils s'étaient infectés (79, 250).

Pour certains types de virus, les anticorps neutralisants apparaissent dès le premier jour de la maladie (Ohio 1, antigéniquement comparable à Albany B, type 2), alors que les anticorps déviant le complément n'apparaissent que le 5e jour (194). Pour la souche A, type 1, il semble que ce soit le contraire (142). En général, les deux types d'anticorps apparaissent à peu près en même temps et sont à leur taux maximum dès la troisième semaine (195, 146). Par contre les anticorps neutralisants persistent plus longtemps et sont décelables deux ans après la maladie alors que les seconds le sont rarement après 6 mois.

Kraft et Melnick (145, 204, 206), ont montré que chez le chimpanzé comme chez l'homme, une infection par un type donné de virus pouvait à côté de l'augmentation ou de l'apparition d'anticorps déviant le complément, de type homologue, provoquer à un taux plus faible, l'apparition ou l'augmentation d'anticorps de type hétérologue. Il pourrait s'agir d'un rappel anamnestique d'infections passées par des virus de types correspondants. Nous avons pu observer ces phénomènes lors d'enquêtes épidémiologiques pratiquées en France.

## IMMUNS SERUMS

La souris blanche est l'animal le plus couramment utilisé pour la préparation d'immuns sérums de référence. La technique d'immunisation dont les détails varient avec les différents auteurs, consiste le plus souvent en 3 inoculations intrapéritonéales par semaine pendant 3 semaines, de broyats de

souriceaux infectés, rendus bactériologiquement stériles par l'adjonction d'antibiotiques.

Chez le lapin, avec les souches France 50-328 et 50-358, nous avons obtenu des immuns sérums satisfaisants pour le test de neutralisation ; par contre, ils sont inemployables, car fortement antisouris, dans la déviation du complément où ils réagissent avec les antigènes préparés à partir de souriceaux normaux. Voici la technique que nous avons employée : 3 injections par semaine, de 10 cc. d'émulsion au 1/10 sont pratiquées par voie intra-péritonéale pendant un mois. Après 10 jours de repos, les animaux reçoivent une injection de rappel de 10 cc. précédée une demi-heure avant pour éviter le choc, d'une injection de 2 cc. de Néoantergan mélangés à 5 cc. d'émulsion à $10^{-5}$.

Melnick et ses collaborateurs ont obtenu des résultats satisfaisants avec des singes de différentes espèces inoculés par voie parentérale et avec le *Cynomolgus* par voie orale (192, 195).

## NEUTRALISATION

Suivant que l'on veut, soit déterminer le taux en anticorps d'un sérum donné, soit typer une souche de virus en présence de sérums connus, deux techniques peuvent être utilisées :

1° On étudie la neutralisation d'une quantité fixe (en général 100×ID. 50) de virus connu, par des dilutions variables du sérum étudié.

2° On détermine le titre de la souche étudiée qui est neutralisé par une dose constante de sérum de référence pris le plus souvent pur ou au 1/5 (192).

Les sérums peuvent être inactivés par chauffage à 60° pen-

dant 20 minutes, pour éliminer les facteurs non spécifiques thermolabiles (7). En effet, MELNICK et LEDINKO ont montré que les anticorps neutralisants étaient stables à 65° pendant 30 minutes et que seul un chauffage à 80° pendant 30 minutes pouvait les détruire. Le taux de neutralisation n'est pas influencé par la présence de complément. Les mêmes auteurs ont prouvé que le complexe virus-anticorps était stable pendant au moins 3 heures à la température du laboratoire et pendant 14 jours à — 20°, la congélation n'ayant aucune action. Par contre, le complexe peut être en partie dissocié par simple dilution, mais une certaine quantité de virus demeure irréversiblement neutralisée (195).

Bien qu'il ait été prouvé que la neutralisation est totale au bout de 10 minutes (195), les mélanges à parties égales de sérum et de virus sont laissés une heure à la température du laboratoire, après quoi ils sont inoculés à des groupes d'animaux de moins de 48 heures, préalablement mélangés puis redistribués (279). Nous employons en général des groupes de 5 souriceaux, pour faciliter le calcul de la dose infectieuse 50 % (ID. 50) par la méthode de REED et MUENCH (232).

## PROTECTION CROISEE CHEZ LES SOURICEAUX NES DE MERES IMMUNISEES

MELNICK, CLARKE et KRAFT (196), ont montré que des souris adultes immunisées par des injections parentérales de virus C, transmettaient cette immunité à leur descendance par le lait. L'étude n'a pu démontrer si les anticorps étaient transmis également, comme ils le sont chez l'homme, par voie placentaire.

Cette immunité étant strictement spécifique, permet de déterminer le type d'un virus donné, par son pouvoir d'infecter ou

non, des souriceaux nés de mères immunisées par des types de virus connus.

## DEVIATION DU COMPLEMENT

La plupart des auteurs ont utilisé la technique classique, selon la méthode de KOLMER modifiée, avec des résultats satisfaisants. Cependant, les quantités relativement élevées de sérums de référence et d'antigènes, difficiles à préparer, que cette méthode nécessite, rendent son emploi peu pratique. MELNICK et ses collaborateurs (142, 143) ont appliqué aux virus C le test décrit par FULTON et DUMBELL pour le virus Grippal (86), qui en utilisant des micro-gouttes distribuées sur des plaques de matière plastique, a l'avantage de ne demander que des doses minimes d'antigène et de sérum.

Nous avons contribué à mettre au point dans le service du Professeur P. LÉPINE à l'Institut Pasteur, une méthode dérivée de la précédente et dont les modifications tendent à simplifier la technique pour la rendre utilisable avec un matériel et un personnel réduits, tout en gardant un degré de précision suffisant (162).

C'est par cette méthode que nous avons pu pratiquer une enquête sérologique portant environ sur 240 sérums, dont nous verrons le détail en abordant l'épidémiologie et rechercher la présence d'anticorps dans le sérum des malades que nous avons étudiés. Pour tous ces examens, nous avons utilisé un antigène préparé suivant la méthode à la Protamine-Ether (69) que nous avons mise au point dans le service du Professeur P. LÉPINE.

CONTRERAS et MELNICK (36) ont étudié tout récemment la génèse des anticorps déviant le complément chez la souris en voie d'immunisation avec les virus Conn. 5 (antig. comparable à Albany B, type 1) et Easton 2 (antig. comparable à Albany A, type 1). Ces anticorps apparurent rapidement après la première

inoculation et atteignirent leur taux maximum deux ou trois semaines après la dernière. Ce taux diminua environ de moitié en 3 mois mais était encore décelable après 7 mois ; parallèlement, des anticorps neutralisants apparurent en même temps que les anticorps déviant le complément, mais leur taux ne subit aucune modification pendant la même période de 7 mois. Quand le matériel immunisant fut injecté avec des substances adjuvantes, ARLACEL A. et BAYOL F. (245), le taux des anticorps déviant le complément resta plus longtemps élevé. Il a été possible de débarrasser les sérums immuns de substances thermolabiles non spécifiques, qui donnent de fausses réactions avec les antigènes normaux insuffisamment purifiés : ces substances qui résistent à 56°, disparaissent après un chauffage à 60° qui n'altère pas les anticorps spécifiques déviant le complément.

Contrairement à ce que l'on observe chez l'homme et le chimpanzé, aucune réponse anamnestique hétéro-typique n'a été observée au cours d'immunisation ultérieure de souris déjà travaillées.

## IDENTIFICATION ET CLASSIFICATION DES VIRUS C PAR LES METHODES IMMUNOLOGIQUES

Les différentes méthodes précédemment citées, ont permis à CONTRERAS et ses collaborateurs (34) d'identifier et de classer 232 souches de virus C. isolées dans des endroits très différents et provenant de sources diverses, en 16 types immunologiques distincts. La classification a surtout été faite en utilisant les souches inconnues comme antigènes dans le test de déviation du complément, en présence d'immuns sérums de référence préparés avec les souches déjà identifiées. Les résultats obtenus ont été vérifiés par le test de neutralisation et sont résumés dans le tableau suivant (Tableau II) :

Tableau II

| New Haven (Melnick) | Albany (Dalldorf) | Washington | France (Lépine) |
|---|---|---|---|
| Connecticut 5 | Groupe B, type 1 | | |
| Ohio 1 | Groupe B, type 2 | | |
| Nancy | Groupe B, type 3 | | |
| Texas 1 | Groupe A, type 4 | Type 4 (Howitt) | |
| Texas 12 | | | |
| Texas 13 | Groupe B, type 4 | | |
| Texas 14 | | | |
| Texas 15 | Groupe A, type 7 | | |
| Easton 2 | Groupe A, type 1 | Type 1 (Howitt) | 50-328 |
| Easton 10 | Groupe A, type 8 | H. 2 (Huebner) | |
| Easton 14 | Groupe A, type 5 | H. 1 (Huebner) | |
| Type 2 | Groupe A, type 2 | Type 2 (Howitt) | 50-358 |
| Type 3 | Groupe A, type 3 | | |
| Alaska 5 | Groupe A, type 10 | H. 3 (Huebner) | |
| Israël 7 | Groupe A, type 6 | H. 4 (Huebner) | |
| Boston | Groupe A, type 9 | | |

Des réactions croisées légères ont été observées entre certains types standards mais aucune souche n'a été trouvée portant une composition antigénique d'une complexité telle qu'elle puisse réagir fortement avec 2 ou plusieurs types.

Nous avons déjà vu les inconvénients que présentait la classification des virus C d'après les caractéristiques des lésions anatomo-pathologiques expérimentales. Il est impossible, nous le verrons plus loin, d'établir une classification d'après leur pouvoir pathogène chez l'homme. Il semble donc que la classification sérologique soit actuellement la plus valable, mais il n'est pas douteux que la liste déjà longue des types immunologiques distincts de virus C se trouve encore augmentée lorsque seront typées toutes les souches déjà isolées dans le monde.

CHAPITRE II

# LES VIRUS DU GROUPE COXSACKIE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Les manifestations cliniques chez les patients souffrant d'une infection à virus du groupe Coxsackie, varient considérablement et ces variations ne sont pas entièrement attribuables aux types différents car un même type peut produire des aspects dissemblables de la maladie.

## PERIODE D'INCUBATION

D'après les auteurs qui ont observé des contaminations de laboratoires, nos propres observations, et l'apparition de cas secondaires chez des patients exposés au contact familial ou de voisinage, il semble que la période d'incubation d'une affection à virus C. soit relativement courte. Elle varie suivant les auteurs de 2 à 10 jours avec un maximum de fréquence de 4 jours.

## DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

La preuve que les virus C. président à l'étiologie des différentes affections d'où ils ont pu être isolés, est particulièrement délicate à apporter. Les postulats de Koch (141), ne jouent

plus dans les maladies à virus : ils ne peuvent être cultivés sur milieux synthétiques, étant biologiquement incomplets en l'absence d'autres cellules vivantes ; de plus, le critère selon lequel l'agent en cause ne doit être retrouvé dans aucune autre maladie de façon fortuite, est devenu inadmissible depuis que la notion de porteurs sains a été établie. En 1937, T.M. Rivers (237), entreprit de modifier ces postulats pour les besoins de la virologie et proposa en particulier, la recherche d'une réponse immunologique décelable au cours de la maladie en cause. Sabin et ses collaborateurs (244) écrivent à propos du diagnostic des infections à virus : « Peu de maladies à virus sont suffisamment bien individualisées au point de vue clinique, pour permettre un diagnostic étiologique certain. Dans la plupart des cas, les signes cliniques sont tels qu'un certain nombre d'autres agents pourraient être incriminés. Par les méthodes de laboratoire un diagnostic peut en général être porté grâce à la recherche et l'identification de l'agent infectieux chez le malade, la démonstration d'une réponse immunologique, et l'identification des lésions anatomo-pathologiques spécifiques ».

Mais ces méthodes sont loin de permettre toujours un diagnostic affirmatif : certains virus peuvent être retrouvés des semaines ou des années après qu'ils aient produit une affection apparente ou non, et ce, au moment même où l'individu présentera un syndrome d'origine indéterminée. De plus si cette maladie survient peu de temps après l'affection, qui a pu être occulte, provoquée par le virus, il sera possible de mettre en évidence une nette réaction immunologique. D'où la nécessité de ne considérer comme valable, que l'augmentation des anticorps spécifiques entre deux échantillons prélevés l'un au début, l'autre à la fin ou en cours de maladie. Les lésions anatomo-pathologiques spécifiques sont une preuve de grande valeur, mais dans le cas particulier des virus C. et jusqu'aux travaux de P. Lépine, G. Desse et V. Sautter (160), confirmés par ceux de Roulet (85), nous ignorions tout des lésions pro-

voquées chez l'homme. La bénignité habituelle de ces affections se prête peu, il est vrai, à la pratique de biopsies ; de plus, les infections à virus C. et à virus poliomyélitique ont une incidence saisonnière semblable et sont trop fréquemment associées chez la même personne, avec ou sans signes cliniques ; le rôle des traumatismes, même minimes, dans le développement des paralysies au cours des infections poliomyélitiques a fait reculer bien des auteurs (204).

Une autre difficulté est la rencontre d'infections couplées, lorsque deux virus différents sont, soit simplement en transit, soit disséminés chez un individu, chacun pouvant provoquer une infection apparente ou non. C'est le cas des virus C. et poliomyélitiques et leur association chez un même malade a soulevé des problèmes qui sont encore loin d'être résolus.

## LE VIRUS C ET LA POLIOMYELITE

Isolé pour la première fois chez deux malades présentant un syndrome de poliomyélite paralytique (43, 44), le virus C. a été trouvé très fréquemment dans des maladies qui, dans le plein sens du terme, peuvent être rangées dans le cycle de la poliomyélite ; d'où la possibilité d'isoler ce virus aussi bien seul qu'avec les souches classiques de poliomyélite (5, 51, 125, 198, 200, 202, 205, 236, 254, 277, 278). Une association des deux virus a même été rencontrée lors de syndromes étiquetés « Grippe d'été » (41, 194, 242).

Le fait que l'on ait trouvé cette association, chez des malades présentant tous les signes de la poliomyélite paralytique, posa rapidement le problème du rôle des virus C. dans les phénomènes paralytiques ; d'autant qu'il était prouvé que les deux virus provoquaient chez ces malades, une double réponse immunologique, attestant ainsi, par le décalage dans leur date d'apparition, qu'il s'agissait bien de deux infections différentes (198).

Lors de son rapport préliminaire, DALLDORF (43), insiste déjà sur le fait que si le nouveau virus est certainement capable d'infecter l'homme, rien ne prouve qu'il ait à lui-même pu provoquer les symptômes paralytiques observés sur les deux malades T.T. et K.H. Bien que les tentatives d'isolement sur le singe aient été négatives, il est possible qu'ils aient été infectés en même temps par un virus poliomyélitique.

En 1950, DALLDORF et ses collaborateurs avaient testé plus de 400 spécimens, dont 245 cas de poliomyélite ; 92, soit 37 % avaient des paralysies. Sur les 27 cas où le virus C. fut isolé, 10 étaient paralytiques (43 à 57). Il remarquait : « Le virus C. a été trouvé avec une égale fréquence dans les selles de poliomyélitiques paralysés ou non, mais la fréquence des isolements de virus C. pendant les années 1947-49 est en raison inverse de la fréquence des paralysies » (57). Et il concluait : « Il est impossible de différencier les manifestations cliniques des poliomyélites dans lesquelles les virus C. peuvent ou non être isolés. Une explication raisonnable serait que ces virus contribuent pour une si faible part à ces symptômes, que leur effet n'est pas évident » (53, 57).

Parallèlement, MELNICK et ses collaborateurs (190, 191, 194, 197, 198), après des études approfondies, concluaient : « Le fait de ne pas arriver à isoler un virus poliomyélitique chez un malade atteint de paralysies, alors qu'un virus C. a pu être isolé, ne doit pas être nécessairement considéré comme la preuve que le virus C. est la cause des lésions provoquant la paralysie. A l'heure actuelle et jusqu'à preuve du contraire, nous devons considérer les manifestations paralytiques comme étant le résultat d'une infection du S.N.C. par le virus poliomyélitique. Cependant la coexistence des deux virus chez les poliomyélitiques est trop fréquente, pour être considérée comme une simple coïncidence. Il est possible que l'infection à virus poliomyélitique n'eût été que peu de chose si le virus C. ne s'était pas surimposé. Il faut considérer la possibilité suivant laquelle l'infection à

virus C. serait un facteur prédisposant aux paralysies dans la poliomyélite. »

Ces conclusions sont donc en partie contraires à celles de DALLDORF (57) et posent le problème de l'interférence entre les deux virus que nous envisagerons en abordant la question de l'épidémiologie. Disons tout de suite que l'hypothèse de MELNICK n'a pas été confirmée, puisque DALLDORF a montré que les virus « Nancy » (groupe B, type 3), et « Connecticut 5 » (groupe B, type 1), rendent la souris nettement résistante au virus « Lansing » administré 4 à 5 jours après (58). DALLDORF pose la question : de telles interférences existent-elles chez l'homme dans la nature ? Rien n'est encore venu le confirmer.

Quoi qu'il en soit, le fait de savoir si les virus du groupe Coxsackie peuvent engendrer une maladie ayant les caractères de la poliomyélite paralytique par atteinte du S.N.C., semble actuellement tranché : l'opinion de la plupart des auteurs est nettement négative. Les cas de contamination de laboratoire (250), dont notre propre observation, ainsi qu'un cas d'infection d'un volontaire humain (79), tendent à prouver que si les virus du groupe C. semblent capables de provoquer chez l'homme une maladie non paralytique ayant parfois les caractères d'une « poliomyélite non paralytique » avec pléïocytose du liquide céphalo-rachidien, il n'a jamais été prouvé qu'ils puissent produire la forme typique de paralysies flasques caractéristique de la poliomyélite. Celles-ci peuvent être attribuées au virus poliomyélitique associé (41). DALLDORF, au congrès de Lausanne en 1953 conclut : « Des quantités de caractères rapprochent les virus C. et poliomyélitiques, mais il n'existe pas d'immunité croisée, aucune preuve de leur identité n'a été rapportée et le virus Coxsackie n'est jamais à l'origine de cas paralytiques » (63).

Il faut peut-être faire une exception pour les cas décrits par FREUDENBERG (84) et par VIVELL (278), de paralysies purement myogènes, la plupart distales contrairement à la poliomyélite

et extrêmement douloureuses. Une biopsie pratiquée par VIVELL donna des lésions absolument comparables à celles rencontrées chez le souriceau infecté avec les souches A. Il semble donc qu'une myalgie poussée à l'extrême puisse provoquer chez l'homme des paralysies telles qu'on les observe dans la maladie expérimentale du souriceau. Sans aucune lésion nerveuse identifiable, et bien que la réalité d'une myosite poliomyélitique ne semble pas devoir être contestée (14, 20, 21, 70, 76 ,109, 129, 182, 241, 246, 247), ces paralysies nous paraissent procéder d'une toute autre pathogénie et se rattachent à la myalgie épidémique ou maladie de Bornholm.

## LES VIRUS C ET LA MENINGITE ASEPTIQUE

Le rôle des virus C. dans l'étiologie des maladies ressemblant à la poliomyélite non paralytique et classées sous le nom de « méningites aseptiques », semble à l'heure actuelle bien confirmé. Ceci n'élimine nullement, nous le verrons plus loin, de voir des syndromes absolument similaires du point de vue clinique, causés par des virus autres que le virus C.

Dans le Sud de la Nouvelle-Angleterre, pendant l'été 1948, 157 patients présentant une pléïocytose du liquide céphalo-rachidien, furent hospitalisés avec le diagnostic de poliomyélite ou de méningite aseptique d'origine indéterminée suivant les cas. Il n'y eut aucune mortalité et 113 furent classés comme non paralytiques (39). Des cas similaires avaient été observés auparavant dans la même région ainsi qu'ailleurs (16, 242, 253), associés quelquefois avec des « grippes d'été » (194, 242), et dans une étude préliminaire, il avait été prouvé que pour certains cas, le virus poliomyélitique pouvait être incriminé. Cependant, l'incidence des cas non paralytiques, nettement plus élevée en août, contrairement à celle des cas paralytiques en septembre et octobre, rappelait une observation similaire effectuée au Danemark en 1947-48 par BROCHNER, MORTENSEN et RAASCHOU

(16). Ceci suggérait qu'une attaque de maladie non paralytique, pouvant être classée comme « méningite lymphocytaire primitive », avait précédé et chevauché une légère épidémie de poliomyélite comprenant des cas paralytiques ou non.

Dans une étude systématique effectuée sur les selles de ces malades, CURNEN, SHAW et MELNICK (39), à partir de 13 cas présentant un syndrome clinique de méningite aseptique, isolèrent des virus C. appartenant à 3 souches différentes, chez 5 malades. Le sérum de 10 d'entre eux, avait un pouvoir neutralisant. Par contre le virus poliomyélitique ne put être isolé sur singe, qu'avec les spécimens de deux patients dont les fèces ne contenaient pas de virus C. et dont le sérum n'avait pas de pouvoir neutralisant.

Dans des cas sporadiques, la différenciation de la poliomyélite non paralytique, sur la base des constatations cliniques, n'a pas semblé possible.

Une nouvelle preuve du pouvoir pathogène des virus isolés lors de cette étude, fut donnée par l'infection accidentelle de six travailleurs de laboratoire, alors qu'ils étudiaient ces souches dont deux appartenaient au groupe B (Ohio 1 et Connecticut 5), l'autre (Texas), au groupe A (250). Dans chaque cas, le virus put être isolé à nouveau et une réponse immunologique indiscutable pour la souche homologue, fut mise en évidence. Bien que les manifestations cliniques aient été extrêmement variables, dans un cas au moins où une ponction lombaire fut pratiquée, la pléïocytose confirma le diagnostic de méningite lymphocytaire aseptique ; les autres se rattachaient le plus souvent à un syndrome de myalgie épidémique. Ce fait, rapproché du cas de maladie de Bornholm décrit par LINDBERG en 1936 (181), et dans lequel il trouva tous les signes d'une réaction méningée avec pléïocytose, observation confirmée par celles de GSELL à Saint-Gall, qui déterminèrent celui-ci à décrire le tableau clinique d'une « méningite myalgique » (106), permit de penser que la méningite aseptique et la maladie de Bornholm, en plus

d'une étiologie commune, peuvent avoir des tableaux cliniques communs.

Vivell (278), récemment, vient d'apporter une dernière confirmation, en pratiquant une biopsie musculaire chez un garçon de six ans qui montrait des signes de « méningite myalgique », et dont les selles renfermaient un virus Coxsackie du groupe A. Ce malade, sans aucune lésion nerveuse identifiable, présentait cependant une paralysie du membre inférieur gauche, purment myogène, qui primitivement l'avait fait considérer comme atteint de poliomyélite.

L'étude histologique du muscle montra des lésions correspondant entièrement à celles des animaux d'expérience.

La récupération de virus C. chez des patients atteints de méningite aseptique, a été signalée par nombre d'auteurs (12, 28, 40, 42, 57, 61, 84, 95, 117, 127, 132, 133, 149, 184, 185, 190, 194, 217, 256, 258, 278, 284, 285), notamment par Gard dans le liquide céphalo-rachidien (94).

## SIGNES CLINIQUES

Nous empruntons à Melnick et Curnen (39, 204), la description classique de cette affection. Le début peut être brutal ou progressif, avec comme symptômes communs, des malaises, céphalées, nausées et douleurs abdominales. La fièvre, toujours présente, peut atteindre 40° et durer de trois à dix jours avec une moyenne de cinq jours. La rigidité de la nuque et du dos et quelquefois des vomissements, tendent à apparaître un jour ou deux après le début. Ces signes peuvent s'accompagner de douleurs des extrémités, de la nuque et du dos, parfois même généralisées, de somnolence, de léthargie et d'insomnies. Une hyperhémie du pharynx, s'accompagnant de maux de gorge, est assez fréquente, l'écoulement nasal est plus rare.

L'examen physique peut révéler des contractures de la nuque

et du rachis, un signe de KERNIG et de BRUDZINSKI, plus rarement des spasmes des muscles postérieurs de la cuisse. Les réflexes demeurent souvent normaux. L'examen du L.C.R. au début de la phase aiguë révèle une augmentation du nombre des leucocytes qui dans la plupart des cas ne dépasse pas 150 par $mm^3$ avec 10 à 50 % polynucléés. Le taux d'albumine est normal ou légèrement augmenté. L'hémogramme reste en général normal. La maladie se termine, sans complications, par une guérison complète et dure en général de trois à dix jours.

Le diagnostic différentiel d'une méningite aseptique due aux virus C. peut se poser avec d'autres formes d'infections à virus du système nerveux central, telles que : la méningite ourlienne, la chorio-méningite lymphocytaire ou maladie d'ARMSTRONG, l'herpès, les encéphalites saisonnières, etc. Il repose sur les signes cliniques, le contexte épidémiologique et les examens de laboratoire. Devant l'allure aiguë, l'absence de complications et la pauvreté des signes neurologiques anormaux associés, il n'est en général pas difficile d'éliminer les méningites bactériennes, la sclérose en plaques, les tumeurs cérébrales, etc.

Par contre, le diagnostic différentiel avec la poliomyélite non paralytique, semble, dans un cas isolé, impossible sur les seules bases des constatations cliniques ; il peut même, nous l'avons vu, s'avérer difficile par les recherches de laboratoire, devant les cas d'infection double chez un même malade.

## OBSERVATIONS CLINIQUES

En octobre 1952, se produisit au Centre de Formation de la Marine à Hourtin (Gironde), une épidémie caractérisée par l'apparition de syndromes méningés. Devant le fait qu'en février et avril de la même année, une épidémie de méningococcies graves avait sévi dans cette base, les malades furent immédiatement dirigés sur l'hôpital Robert-Picqué à Bordeaux. Grâce à l'obligeance de M. le Médecin Principal GEYER, du Médecin-

Commandant Fargeot et du Médecin-Capitaine Grenier de Cardenal, nous avons pu, à partir du 20 novembre, voir ces malades et nous charger des recherches virologiques.

En tout, 9 malades furent hospitalisés respectivement les 20 et 24 octobre, les 6, 12 (deux cas), 14, 17, 19 et 20 novembre. Le cas du 19 novembre s'avéra rapidement, après une ponction lombaire qui ramena un liquide purulent avec de nombreux polynucléaires et des diplocoques Gram négatifs, être une méningite cérébro-spinale à méningocoques. Ce sont les observations des huits patients pour lesquels aucun diagnostic n'avait été porté, que nous nous proposons de résumer ici.

## OBSERVATION N° 1

B... François, 18 ans, matelot sans spécialité.

Ce malade est entré dans le service le 20-10-52 avec le diagnostic de « syndrome méningé ».

Ses antécédents personnels révèlent : Coqueluche, rougeole et oreillons. Il a subi la vaccination T.A.B.D.T. au milieu et à la fin du mois de septembre.

Depuis le **15-10,** il se sent fatigué et le met sur le compte de son incorporation récente (début septembre). Brusquement, le **18-10,** après une compétition sportive, il ressent des douleurs considérables dans les membres inférieurs.

**19-10 :** Des céphalées fronto-orbitaires et par moment occipitales, font leur apparition. En même temps, anorexie, état saburral des voies digestives, nausées. Dans la journée, de violentes rachialgies dans la nuque et la région lombaire se déclarent.

**20-10 :** Apparition d'un syndrome méningé type qui provoque son hospitalisation. A son entrée dans le service, le malade se présente comme un sujet fatigué, répondant difficilement aux questions, un peu obnubilé mais cependant présent. Il se plaint de céphalées, rachialgies et de constipation ; il n'a pas vomi.

A l'examen, on note : Raideur très marquée de la nuque. Signe de Kernig et de Brudzinski ; les réflexes abdominaux semblent abolis, les autres réflexes sont normaux.

La température est de 37°8. L'examen des différents appareils ne révèle rien d'anormal.

Le fond d'œil montre un œdème papillaire bilatéral, qui disparaît les jours suivants. Pas de tubercule choroïde. La ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu, où l'on trouve : Alb. 0,40 ; Cl. 7,02 ; Sucres, 0,72, ainsi que 65,5 éléments par mm. $^3$ à la cellule de Nageotte dont 86 % de lymphocytes. Pas de B.K. dans le culot de centrifugation. Une culture et une inoculation pour recherche de B.K. sont pratiquées (tous ces examens s'avèreront négatifs par la suite). L'intradermo-réaction à la Tuberculine est négative.

Craignant une méningite tuberculeuse, un traitement comprenant streptomycine-P.A.S., Isoniazide et streptomycine intra-rachidienne, est institué, qui durera jusqu'au 12 novembre. La température montera à 38° le 21 octobre, redescendra à 37° le 23, puis restera oscillante autour de ce chiffre avec quelques petits clochers de temps à autres, dont un à 38°2 coïncidant avc l'arrêt des antibiotiques.

Une ponction lombaire a été pratiquée tous les jours (avant l'injection de produits médicamenteux) jusqu'au 11 novembre, puis à nouveau les 16 et 20 novembre. Au cours de ces 24 ponctions lombaires, dont il serait fastidieux de donner ici les résultats détaillés, le nombre d'éléments par mm$^3$ après un clocher à 96 le 23-10 est redescendu à 35 le 27-10 en même temps que l'on trouvait 0,9 d'albumine et 5,4 de chlorures (seule fois où les chlorures ont été trouvés au-dessous de la normale), puis après un nouveau clocher à 65 retombe à 10 le 30-10 en même temps que l'albumine est tombée à 0,40. Dès ce moment, la courbe du nombre des éléments devient anarchique, décrivant des hauts et des bas mais restant constamment au dessus de 15 éléments. L'albumine, après être montée jusqu'à 0,7 le 10-11 redescendra à 0,35 le 12-11.

De ces résultats, l'on constate que le liquide céphalo-rachidien est redevenu normal dès la cessation de la thérapeutique intra-rachidienne qu'impliquait la crainte d'une méningite tuberculeuse : en effet, le 12-11, l'on trouvait 14,5 éléments par mm$^3$ (75 % de lymphocytes) et 0,34 gr. d'albumine par litre.

## OBSERVATION N° 2

D... Pierre, 18 ans, apprenti marin. Entre dans le service le 24-10-52 avec le diagnostic de « syndrome méningé ». Rien à signaler dans ses antécédents ; a reçu 2 injections de T.A.B.D.T. en septembre et octobre. A l'incorporation, le 1$^{er}$ septembre, sa cuti-réaction était positive, sa radiographie pulmonaire normale.

Le 23-10-52, le malade se sent fatigué et nauséeux ; puis surviennent des céphalées violentes avec rachialgies et vomissements. Sa température est de 38°4. Il est dirigé sur l'hôpital Robert-Picqué.

**24-10-52 :** A l'entrée dans le service, le malade répond mal aux ques-

tions, mais n'est pas obnubilé. Il présente des signes méningés nets : Céphalées, raideur de la nuque, signe de Kernig et de Brudzinski. Pas de constipation, le poumon et le cœur sont normaux. La température de 38°1 va tomber les jours suivants et se maintenir aux environs de 37° à partir du 27-10.

Tous les signes cliniques ont disparu le 2-10-52.

**Examens complémentaires :**

**25-10-52 :** P.L. : 26,6 éléments par mm³ dont 75 % de lymphocytes. Alb.: 0,70. Cl.: 6,66. Sucres : 0,88. Pas de B.K. dans le culot de centrifugation.

**27-10-52** : P.L : 50,8 éléments par mm³, dont 79 % de lymphocytes. Fond d'œil : congestion de la papille. Pas de tubercule choroïde.

**31-10-52 :** P.L.: 19,2 éléments par mm³, dont 91 % de lymphocytes. Alb.: 0,35. Cl. 6,80.

Deux autres ponctions lombaires pratiquées les 6 et 12 octobre, révèlent un liquide absolument normal.

## OBSERVATION N° 3

D... Serge, 17 ans, apprenti marin. Entré le 6-11-52 dans le service avec le diagnostic de « syndrome méningé ». Dans ses antécédents seuls sont à signaler la rougeole et les oreillons. Sa cuti-réaction négative en novembre 1951, s'est avérée positive le 15-9-52.

Le 1-10-52, à midi, le malade se sent fiévreux et se rend à l'infirmerie : température, 40°. Le lendemain, une angine se déclare. Le 4-11, la température qui était tombée, remonte à 38°, puis le lendemain le malade se plaint de céphalées fronto-orbitaires violentes, de courbatures et de rachialgies. Il ne vomit pas et ne présente pas de constipation ; sa température monte à 40° et il est hospitalisé.

**6-11-52 :** A l'entrée dans le service, le sujet paraît fatigué, mais non obnubilé et présente des rachialgies violentes, de la raideur de la nuque mais pas de signe de Kernig. Ses réflexes sont normaux, sa température est de 40°. Il présente une angine pultacée, ses amygdales sont grosses et congestives. Les autres appareils ne présentent rien à signaler. Le 10-11, le malade est apyrétique et tous les signes méningés ont disparu.

**Examens complémentaires :**

**6-11 :** P.L. : Liquide clair, 85 éléments par mm³, dont 78 % de lymphocytes. Alb. 0,28. Cl. 6,20. Sucres, 0,60. Fond d'œil : papillite discrète à gauche ; pas de tubercule choroïde.

**12-11 :** P.L.: 15 éléments par mm³ dont 69 % de lymphocytes.

**14-11 :** P.L.: 0,4 éléments par mm³.

## OBSERVATION N° 4

A... Jean-Marie, 19 ans, apprenti marin. Entré le 12-11-52 dans le service, avec le diagnostic de « Syndrome méningé et angine pultacée ». Rien à signaler dans ses antécédents. Le 10-11, le sujet présente une amygdalite bilatérale, puis peu à peu apparaissent des signes méningés qui provoquent son envoi à l'hôpital.

A son entrée dans le service, le malade est assez fatigué, mais non obnubilé ; il n'a pas vomi. Il se plaint de céphalées et à l'examen, on constate de la raideur de la nuque et un signe de Kernig. Sa température qui était de 39°3 le matin atteindra 41° le soir pour redescendre à 38° le lendemain et redevenir normale le 15-11, en même temps que disparaîtront les signes cliniques.

## OBSERVATION N° 5

C... André, 18 ans, apprenti marin. Entré dans le service le 12 novembre 1952 pour « Syndrome méningé ». Dans ses antécédents, on révèle les oreillons il y a deux ans. Le 11 novembre dans la nuit, le malade est pris brusquement de céphalées fronto-occipitales violentes et de vomissements. Le lendemain, sa température est à 40° et il présente des céphalées, vomissements, en même temps qu'une rhinite et de la dysphagie. Il est hospitalisé.

A l'entrée dans le service, le malade est prostré, nébuleux mais non absent. Il présente une douleur occipitale violente, de la raideur de la nuque et un signe de Kernig. Par ailleurs, tout est normal ; son pouls est à 100, sa température de 40°5 descendra le lendemain à 38°1, puis restera aux environs de 37° à partir du 15-11, tandis que les signes cliniques disparaîtront.

## OBSERVATION N° 6

H... Roger, 18 ans, apprenti marin. Entré dans le service pour « Syndrome méningé avec angine pultacée et écoulement nasal purulent ». Rien à signaler dans ses antécédents. Le 3-11-52, le malade se plaint de douleurs à la déglutition, de malaise général et se sentant fiévreux, se rend à l'infirmerie où l'on constate une angine pultacée et une température de 39°9. Cette angine persiste quelques jours malgré la thérapeutique. Le 8-11, le malade présente des céphalées persistantes ainsi qu'un écoulement nasal purulent ; on pense à une sinusite, mais dans les jours qui suivent, les céphalées constantes et l'apparition de raideur de la nuque et de rachialgies, provoquent son hospitalisation.

A l'entrée dans le service, le malade se plaint de céphalées, d'asthénie,

d'inappétence et présente de la raideur de la nuque, des rachialgies et un léger signe de Kernig. Sa température est de 37°9 ; tous les autres appareils examinés sont normaux.

Les signes cliniques s'amenderont rapidement et la température redeviendra normale quatre jours après.

## OBSERVATION N° 7

C... Yves, 17 ans, apprenti marin. Hospitalisé le 17-11-52 pour « Syndrome méningé avec angine ». Ses antécédents révèlent la rougeole ainsi que des angines fréquentes. Le 16-11, apparaissent successivement, un violent mal de gorge empêchant la déglutition, des céphalées fronto-orbitaires, des douleurs du rachis surtout au niveau de la nuque et des lombes, et des vomissements. A l'infirmerie, on constate une température à 40°4, et de la raideur de la nuque. Le malade est dirigé sur l'hôpital Robert-Picqué.

Le 17 et le 18, les mêmes signes persistent, les autres appareils demeurent normaux. La température, de 40° descend à 39°, puis 38°. Un hémogramme révèle une leucocytose de 19.500 avec polynucléose (89 %).

Le 19-11, les amygdales restent grosses, mais sans douleur à la déglutition. Le sujet est souple et ne ressent plus de douleurs à la flexion. Les céphalées ont disparu. La température est de 37°7.

## OBSERVATION N° 8

N... Guy, 19 ans, apprenti marin.

Le jeudi 20-11 au matin, ce malade se plaint de transpirations, céphalées, vertiges et lipothymies. Il va à l'infirmerie et se couche avec une température de 37°. Le lendemain, le sujet se plaint de maux de gorge et se sent fiévreux. Il présente une angine érythémateuse et a une température de 39°6. Dans la journée apparaissent des rachialgies avec raideur de la nuque et torticolis douloureux. Il présente en outre une douleur du psoas des deux côtés rendant la station debout impossible, des nausées, de l'inappétence et de la constipation.

Ce malade survenant après plusieurs cas de méningite lymphocytaire, est immédiatement hospitalisé.

Le 23-11 les mêmes signes persistent mais le lendemain tout semble rentré dans l'ordre. Seuls, le torticolis et la douleur du psoas persistent mais très atténués ; la gorge reste un peu douloureuse. La température est redevenue normale.

## Recherches virologiques

Le 21 novembre 1952, un premier échantillon de sang fut prélevé à tous les malades qui ont fait l'objet des observations précédentes ; un échantillon des selles des 4 cas les plus récents fut également prélevé. Un deuxième prélèvement de sang fut effectué le 16 décembre 1952.

Sur les 4 prélèvements de selles, 3 s'avérèrent contenir un virus, provoquant la paralysie et la mort des souriceaux inoculés et présentant, par le caractère des lésions anatomo-pathologiques, les caractéristiques d'un virus du groupe Coxsackie.

Les huit échantillons doubles de sérum, furent testés sur les antigènes groupe A, types 1, 2 et 3, pour la recherche des anticorps fixant le complément.

— 4 se sont avérés positifs avec l'antigène type 1, avec augmentation du taux des anticorps dans le deuxième prélèvement.

— 1 s'est avéré positif pour l'antigène type 1, avec diminution du taux des anticorps dans le deuxième prélèvement.

— 3 se sont avérés négatifs avec les trois antigènes.

De plus, une réaction de neutralisation a été pratiquée avec les sérums tardifs des observations n° 5 et n° 8, sur les souches isolées chez ces malades. Dans les deux cas, une neutralisation du virus homologue a été mise en évidence.

Tous ces résultats sont groupés dans le tableau suivant :

TABLEAU III

| Malades | Date de l'hospitalisation | Virus dans les selles | Fixation du complément | | Neutralisation |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Précoce | Tardif | |
| B... François Obs. n° 1 | 20-10-52 | ? | — | — | ? |
| D... Pierre Obs. n° 2 | 24-10-52 | ? | + T 1 | ↑ | ? |
| D... Serge Obs. n° 3 | 6-11-52 | ? | — | — | ? |
| A... Jean-Marie Obs. n° 4 | 12-11-52 | ? | + T 1 | ↑ | ? |
| C... André Obs. n° 5 | 12-11-52 | + | + T 1 | ↓ | + |
| H... Roger Obs. n° 6 | 14-11-52 | + | + T 1 | ↑ | ? |
| C... Yves Obs. n° 7 | 17-11-52 | — | + T 1 | ↑ | ? |
| N... Guy Obs. n° 8 | 20-11-52 | + | — | — | + |

↑ Augmentation du taux des anticorps.
↓ Diminution du taux des anticorps.
? Examen non pratiqué.

### Interprétation des résultats

Le fait que le malade de l'observation n° 8 ait été trouvé porteur d'un virus C, mais n'ait pas présenté dans son sérum d'anticorps déviant le complément pour les souches groupe A, types 1, 2 et 3, alors que ce même sérum neutralise la souche

isolée, permet de penser qu'il s'agit d'une infection d'un autre type que les trois précédemment citées.

De même pour l'observation n° 5 : son sérum neutralise la souche isolée ; par contre, le taux des anticorps du type 1, diminue dans le deuxième échantillon. Il s'agit donc vraisemblablement d'une trace d'infection ancienne par un virus du type 1, alors que l'infection récente est probablement due à un virus d'un autre type.

Ceci nous permet de formuler l'hypothèse suivant laquelle les malades des observations 1 et 3, pour lesquels une recherche de virus n'a pas été faite et dont le sérum ne contenait pas d'anticorps pour les trois types testés, ont pu néanmoins faire une infection à virus C. d'un autre type.

Enfin pour les autres malades, la réalité d'une infection à virus C. du groupe A, type 1, ne saurait être contestée.

## Conclusions

Dans la réaction méningée de longue durée observée au cours du premier cas, et étant donné le nombre de ponctions lombaires avec introduction d'agents médicamenteux, qu'impliquait le diagnostic possible de méningite tuberculeuse, il est difficile de faire la part du facteur d'irritation locale et du facteur infectieux pur.

Pour les autres observations, nous remarquons que :

1° La durée du syndrome est allée en décroissant ;

2° Les signes méningés, accentués dans les premiers cas, se sont atténués par la suite, pour s'intriquer finalement avec des signes myalgiques (observation n° 8).

Notons que pendant la même période, un grand nombre de « torticolis » et de « myalgies mineures », souvent accompagnées de pharyngite, ont été soignées à l'infirmerie du C.F.M. Hourtin. Sur huit malades dont nous avons prélevé le sang le 26-11-52,

sept avaient des anticorps fixant le complément en présence de l'antigène type 1, dont quatre à un taux très élevé.

Les sérums de douze malades nous sont parvenus ultérieurement : tous souffraient de syndromes myalgiques fébriles avec souvent, angine ou pharyngite ; de plus, trois d'entre eux ont présenté un syndrome méningé net, mais de courte durée. Six sur ces douze malades, ont présenté une réaction de fixation du complément positive.

Trois avec l'antigène type 1.
Un » les antigènes types 1 et 2.
Un » » types 1 et 3.
Un » » types 1, 2 et 3.

## LES VIRUS C. ET LA MALADIE DE BORNHOLM

C'est Curnen, Shaw et Melnick qui isolèrent pour la première fois un virus C. des selles d'un garçon de quatorze ans, présentant un syndrome de myalgie épidémique à forme pleurodynique (39, 40, 42, 250). Le virus s'avéra être du type Connecticut 5 antigéniquement comparable à Albany groupe B, type 1. Le malade présenta une nette réaction immunologique homologue. Ultérieurement, trois travailleurs de laboratoire, étudiant cette souche, s'infectèrent et firent une affection de même caractère. Dans ces trois cas, le sérum prélevé au tout début de la maladie ou avant, ne neutralisait pas le virus. Par contre, dans les spécimens tardifs, des anticorps neutralisants apparurent et leur titre alla augmentant.

D'ores et déjà, l'étiologie de ces syndromes pouvait être affirmée et il suffisait que des constatations analogues viennent l'étayer. En fait, peu de manifestations cliniques des virus C ont réuni un nombre aussi considérable d'informations : Un peu partout dans le monde, aux Etats-Unis (43 à 62, 80, 117, 121, 124, 125, 137, 150, 151, 282), au Canada (5), en Australie (258), en Angleterre (17, 19, 37, 65, 78, 79, 96, 112, 213,

214, 269), en Allemagne (13, 91, 100, 132 à 134, 276 à 278), en Belgique (187, 188, 239), au Danemark (184), en Hollande (248, 274, 275), en Israël (12), en Italie (6), en France (71, 72, 154, 156, 160, 163, 225, 226), en Suède (94, 95), en Suisse (84, 85, 270, 283 à 285), de nombreux auteurs sont venus confirmer l'observation de CURNEN et ses collaborateurs.

FINDLAY et HOWARD (79) rapportent une infection de laboratoire survenue chez Miss HOWARD alors qu'elle étudiait un virus Albany, groupe A, type 2. Un volontaire humain, dont le sérum ne contenait aucun anticorps pour la Coxsackie, fut inoculé par voie intra-nasale avec 0,5 cc. d'une suspension à 1/100 de souriceau infecté avec le même virus ; après 48 heures, le sujet présenta un syndrome de maladie de Bornholm à forme pleurodynique et des anticorps fixant le complément apparurent dans son sérum 72 heures après le début de l'affection.

Enfin, c'est en France que devait être apportée la preuve indiscutable de l'étiologie des virus C. dans la myalgie épidémique. Au cours de l'épidémie qui sévit en Bretagne en 1951-1952, G. DESSE fut amené à pratiquer plusieurs biopsies musculaires sur des malades présentant des symptômes typiques. La recherche de virus dans les fragments de muscle ainsi que dans les selles de ces malades, et les examens histologiques, pratiqués à l'Institut Pasteur, par le Professeur P. LÉPINE et M^lle^ V. SAUTTER permettaient à ceux-ci de conclure : « Au cours de la maladie de Bornholm, le muscle humain présente dans les régions affectées par la myalgie, des lésions d'infiltration inflammatoire avec dégénérescence hyaline et fragmentation reproduisant toute la gamme des lésions causées par le virus Coxsackie chez la souris. Le muscle renferme du virus qui peut être isolé par inoculation au souriceau nouveau-né. Le virus est le même que celui rencontré simultanément dans les selles des malades, se qui confirme la valeur étiologique de la constatation, dans les matières fécales des malades atteints de myalgie épidémique, d'un virus ayant les caractères du virus Coxsackie. » (157, 160).

Ces travaux devaient être confirmés à la même époque par ceux de FREUDENBERG, ROULET et NICOLE (85), lors de leur observation, que nous croyons unique, jusqu'à présent, d'une infection Coxsackie congénitale humaine. Outre l'intérêt considérable, nous y reviendrons par la suite, que présente à tous points de vue cette observation, elle permit à ces auteurs de décrire des lésions musculaires comparables à celles que provoque l'infection expérimentale chez le souriceau, et d'isoler un virus C. à partir des muscles et des selles.

Enfin, plus récemment, O. VIVELL (278), a confirmé l'identité des lésions musculaires humaines et des lésions expérimentales, en étudiant une biopsie pratiquée sur un cas de méningite myalgique, chez qui il avait isolé un virus du groupe A (Notons au passage l'intérêt de cette étude dans l'étiologie de la méningite aseptique).

Dans les cas rapportés par P. LÉPINE et ses collaborateurs aussi bien que dans celui rapporté par FREUDENBERG, et bien que les virus n'aient pas encore été classés avec certitude, ils présentaient tous les caractères expérimentaux du groupe A ; du groupe A aussi, nous l'avons vu, était le virus qui fit l'objet de la communication de FINDLAY et HOWARD (79), ainsi que dans notre propre cas d'infection de laboratoire (Observation n° 9). Enfin GIFFEN, en Angleterre, a isolé un virus du même groupe, dans un cas de maladie de Bornholm (96).

Ces faits nous permettent de penser, qu'en Europe tout au moins, l'opinion de DALLDORF (61, 63), selon laquelle la myalgie épidémique serait une conséquence de l'infection par un virus B, n'est pas entièrement justifiée.

L'historique de la maladie de Bornholm est devenu trop classique en France, après les publications de P. LÉPINE (154, 156, 160), G. DESSE (71, 72), et de la thèse très documentée de notre camarade L.M. HUBERT (120), pour que nous l'envisagions ici.

Rappelons seulement qu'elle fut individualisée en 1932 par E. Sylvest au Danemark (266 à 268), sous le nom de « Myosite aiguë épidémique » après ses observations dans l'île de Bornholm en 1930. Il la rattacha aux cas de « Pleurodynie » observés par Finsen en Islande, en 1856 (81), de « Rhumatisme musculaire de poitrine, Thrombose des coronaires, Pleurésie épidémique », par Daal Homan en 1872, de « Grippe du Diable », par Dabney en 1888, et aux observations de Reilly en France, en 1921, et de Payne et Aronton, à New-York, en 1923.

L'hypothèse d'une étiologie virale avait été formulée par Lindberg en 1936 (181). Madsen en 1937 (183), démontra que la maladie de Bornholm et la poliomyélite ont des distributions saisonnières comparables et de Rudder (240) émit l'opinion que les agents responsables de ces deux maladies étaient probablement très proches l'un de l'autre. Il résuma les similitudes observées : Douleurs musculaires, modifications du liquide céphalo-rachidien, courbe de température, distribution saisonnière et géographique, ainsi que l'apparente tendance à procéder par bonds. Il écrivait : « La myalgie épidémique est une variante anormale de la poliomyélite ».

Nous ne saurions non plus reprendre ici une étude détaillée des manifestations cliniques de la myalgie épidémique, de son diagnostic différenciel, et du traitement, que les travaux de Desse (71, 72) et la thèse d'Hubert (120), ont rendus classiques. Mais en trois ans, nous avons pu recueillir quelques observations dont nous nous proposons de résumer ici les plus typiques.

Un grand nombre de ces cas, nous les devons à l'obligeance du Docteur Desse chez qui, au cours de deux séjours, et grâce à son accueil amical, nous avons pu à loisir examiner, interroger des malades, et préciser certains détails. Nous voudrions lui affirmer ici notre profonde gratitude.

## OBSERVATIONS CLINIQUES

### OBSERVATION N° 9

D... Jacques, étudiant en médecine, 27 ans.

Le 26 mai 1952, le sujet se contamine accidentellement, alors qu'il faisait, à la pipette, des dilutions de virus France 50-358 (antigéniquement comparable à Albany A, type 2). Le 30 mai dans la journée, il est pris de malaises, avec asthénie, anorexie et fébricule, que le sujet rapporte à une légère bronchite qu'il presente depuis déjà quelques jours. Le lendemain, l'asthénie et l'anorexie persistent en même temps qu'une légère angine érythémateuse apparaît ; le sujet est constipé, ses urines sont rares et hautes en couleur ; sa température est de 38°5. Un hémogramme pratiqué, montre une hyperleucocytose légère avec 80 % de polynucléaires neutrophiles.

Dans la soirée du lendemain, apparaît brutalement une violente douleur de l'hypochondre droit, sensation de torsion, sur laquelle se greffent des paroxysmes qui font le malade se plier en deux. Pensant à une crise de colique hépatique, il prend du Surfarlem et de la déchophyline Phénobarbital, qui n'amènent aucune amélioration. Dans la nuit, cependant, la douleur s'atténue prenant un type crampoïde et remonte vers la région sous-costale droite.

Le lendemain, le patient présente en même temps que la douleur, une constipation légère, ses urines sont toujours rares et foncées, la température reste aux environs de 38°.

L'examen pratiqué par le Dr Borel ,interne des hôpitaux, ne révèle aucun signe, en particulier pas de signe de Murphy ; le foie est normal, seule l'auscultation des bases pulmonaires révèle quelques râles de bronchite. La douleur se modifie dans le courant de la journée : siégeant à la base droite du thorax, elle irradie le long du phrénique et dans le deltoïde droit ; elle est nettement augmentée par le rire et la toux.

Le 4 juin, une crise urinaire se produit, l'état général s'améliore, la température redevient normale, l'appétit revient. Les douleurs disparaîtront quelques jours après.

#### Recherches virologiques

Les selles prélevées le 4-6-52 furent inoculées à 4 souriceaux de 48 heures. Cinq jours après, trois morts, furent dévorés par la mère ; le quatrième complètement paralysé fut sacrifié pour un deuxième passage sur 6 souriceaux. Quatre jours après, tous étaient paralysés ; trois furent sacrifiés, les autres moururent le lendemain ; tous présentaient des lésions histologiques typiques.

A partir de la même émulsion qui avait servi pour le deuxième passage, six souriceaux nés de parents immuns pour la souche France 50-358 furent inoculés : tous survécurent sans signes de maladie.

*Neutralisation :*

Un échantillon de sérum prélevé le 20-5-52 avait montré un fort pouvoir neutralisant pour la souche France 50-328 (Albany A, type 1), mais aucun pour la souche France 50-358 (Albany A, type 2). Un deuxième échantillon prélevé le 8-6-52 s'avéra capable de neutraliser la souche 50-328 (type 1), mais aussi la souche 50-358 (type 2) bien que plus faiblement. De même, un pouvoir neutralisant pour le virus isolé fut mis en évidence dans ce deuxième sérum, mais pas dans le premier.

*Fixation du complément :*

Ces deux échantillons de sérum testés le même jour, en présence des antigènes du groupe A, type 1, type 2 et type 3, montrèrent la présence d'anticorps du type 1 dans les deux prélèvements mais à un taux plus faible dans le deuxième ; par contre, seul ce dernier présenta des anticorps du type 2.

Des examens qui précèdent, il résulte que le sujet a certainement présenté une infection à virus C. du groupe A, type 2. Cette infection, qui primitivement s'est présentée sous le masque d'une crise de colique hépatique, a évolué ensuite comme une myalgie de type pleurodynique.

Lors de notre affectation au Centre Médical Marine Paris, nous avons eu l'occasion de voir deux cas de myalgies qui se sont révélées par la suite être dues aux virus C. :

OBSERVATION N° 10

B... André, 33 ans, maître principal armurier.

Le 20-1-53, le malade présente des céphalées, des troubles digestifs et une douleur sous costale ; croyant à de l'aérophagie, il se met à la diète

et prend de la Formocarbine, thérapeutique qui n'amène aucune amélioration.

Le lendemain, les douleurs se précisent ; elles siègent :

1° A la partie supérieure des grands droits : douleur constante, sans paroxysmes, à type de courbatures, n'empêchant pas le sommeil ; exacerbée par le toux, le rire et la pression, elle s'atténue au contraire quand le malade se penche en avant en relâchant ses muscles.

2° Partie sous-costale des obliques : douleur plus profonde, avec des « élancements », constante mais avec des paroxysmes à gauche où elle remonte à un travers de main sur le thorax.

Le 25-1-53 apparaît une autre douleur dans les masses musculaires paravertébrales, s'étendant sur 30 cm. environ et présentant son maximum à hauteur du milieu des omoplates.

Le lendemain, seule la douleur entre les omoplates persiste, mais violente au point de réveiller le patient la nuit. Elle persistera deux jours encore puis disparaîtra progressivement.

Pendant cet épisode d'une dizaine de jours, le malade a présenté de la température, des céphalées, de l'asthénie et de l'anorexie qui a entraîné un amaigrissement notable.

Dans les selles prélevées le 30-1-53, un virus présentant toutes les caractéristiques des virus C. fut isolé. Le sérum du malade prélevé le même jour, montra la présence d'anticorps fixant le complément en présence de l'antigène groupe A, type 1.

OBSERVATION N° 11

B... Claude, 21 ans, matelot sans spécialité.

Le malade se présente à la visite le 2-10-1952 avec une température de 37°8 et se plaignant de myalgies du trapèze, du deltoïde antérieur, du biceps et du pectoral gauches. L'examen ne révèle d'autre signe qu'une douleur de ces masses musculaires à la pression.

Ces douleurs persisteront environ une semaine, ne s'accompagnant d'aucune atteinte de l'état général hormis un léger fébricule.

Les selles prélevées le 2-10-52 montreront la présence d'un virus C.

Un échantillon de sang recueilli le 2-10-52 ainsi qu'un deuxième le 5-12-52 furent testés le même jour en présence des trois

antigènes A, types 1, 2 et 3. Alors que le premier sérum était entièrement négatif, le deuxième montra des anticorps du type 3 à un taux élevé.

Un cas de myalgie des membres inférieurs, observé à l'Hôpital Maritime Sainte-Anne de Toulon, nous a été transmis par M. le Professeur PENNANE'ACH, à qui nous voudrions exprimer ici notre profonde gratitude :

OBSERVATION N° 12

J... Yves, 23 ans, matelot infirmier.

Ce malade est entré dans le service des contagieux le 5-3-52, avec le diagnostic de « Syndrome douloureux des membres inférieurs ». Le 1-3, le malade présente une angine érythémateuse et une température de 38°. Le 4-3, au cours de son travail, installation progressive d'une myalgie des membres inférieurs, accompagnée de douleurs lombaires et de céphalées.

A l'entrée dans le service, le sujet se plaint de douleurs dans les masses postérieures des deux cuisses et précise qu'il ne s'agit nullement de douleurs à type de crampes, calmées par le repos. A l'examen, on note une rougeur diffuse du pharynx, de l'herpès péri-labial et sur le pavillon de l'oreille gauche ; la pression des masses musculaires du mollet réveille une vive douleur. Pas de troubles moteurs ni trophiques, pas de douleurs articulaires, pas d'hyperesthésie cutanée. Les réflexes sont conservés, l'état général est bon, la température de 37°7, le pouls à 90.

L'examen des différents appareils ne révèle rien d'anormal.

**Examens complémentaires :**

— Vitesse de sédimentation, 42 mm.

— Glycémie, 1,07 gr.

— Pas de glucose dans les urines.

— Ponction lombaire : Liquide clair, 1,8 éléments par $mm^3$, Alb. 0,27, Cl. 7,14, Glucose 0,74.

— Hémogramme : Hématies, 5.220.000. Leucocytes, 12.400 (83 % de polynucléaires neutrophiles).

La température, du 8 au 15 mars restera en dessous de 37°. Le 11-3-52, le malade ne souffre plus et marche sans difficulté. Un électro-diagnostic pratiqué le 18-3, ne montrera aucun signe de R.D. des membres inférieurs. Il faut noter qu'il n'y a pas eu de myalgies épidémiques signalées dans la région.

Un seul échantillon de sang fut prélevé le 10-3-52 et montra un fort pouvoir neutralisant pour la souche A, type 1, ainsi que des anticorps fixant le complément à un taux élevé en présence de l'antigène A, type 1.

Nous devons à l'obligeance du Docteur G. DESSE, un grand nombre d'observations, parmi lesquelles nous n'avons choisi que quelques cas présentant un intérêt notable, du fait des particularités cliniques ou de la qualité des examens pratiqués.

Voyons d'abord, trois cas inédits où une biopsie musculaire a pu être exécutée :

OBSERVATION N° 13

P... Hervé, employé à l'hôpital de Douarnenez.

En mars 1952, et après avoir ressenti des douleurs sourdes de la fesse gauche depuis quelque temps, le sujet présente des douleurs violentes siégeant dans les masses musculaires lombaires et s'étendant à la fesse et au quadriceps gauches ainsi qu'à la loge antéro-externe de la jambe. Ce sont des douleurs atroces, empêchant tout mouvement, « Jamais je n'ai souffert ainsi », prétend le malade. Elles s'accompagnent d'une hyperesthésie considérable, le moindre contact provoquant des contractures, à un point tel qu'il fallut endormir le patient pour pratiquer une ponction lombaire. Bientôt apparaît une amyotrophie considérable de la fesse gauche, qui persistera ainsi que les douleurs, pendant plusieurs mois. Quand nous avons vu ce malade en août 1952, il présentait encore une chute du pli fessier et se plaignait d'une faiblesse générale de son membre inférieur gauche. Ses réflexes sont toujours demeurés normaux et il n'a jamais présenté de signe de Lassègue.

**Examens complémentaires :**

Une ponction lombaire pratiquée le 29 avril 1952, montra un liquide clair avec 1,6 éléments par $mm^3$, mais 0,66 gr. d'albumine. Une deuxième, le 1er mai, présenta 2,2 éléments par $mm^3$, Alb. 0,30, Cl. 7,21 et glucose 0,64.

Un examen électrique ne montra aucune réaction de dégénérescence.

Les selles et le sang du malade furent prélevés le 21 mars en même temps qu'était pratiquée une biopsie musculaire. Ce muscle, ainsi que des extraits de selles, inoculés à des souriceaux, révélè-

rent la présence d'un virus C. La réaction de fixation du complément, montra des anticorps du type 1.

OBSERVATION N° 14

V..., 48 ans, cultivateur.

Le 8 septembre 1951, le malade présente brutalement des crises douloureuses violentes, siégeant dans le dos du côté droit et ayant leur maximum à la face postérieure de l'épaule ainsi que sur l'aile iliaque. Ce sont des douleurs violentes, crampoïdes, empêchant tout sommeil. L'examen ne révèle rien d'anormal. Le 19 septembre, les douleurs s'estompent et le malade reprend son travail ; mais le 24, une rechute extrêmement violente se produit qui dure 6 ou 7 jours, puis tout rentre dans l'ordre.

Une biopsie musculaire, ainsi que les selles du sujet, montrèrent la présence d'un virus C. La réaction de fixation du complément, ne révéla pas d'anticorps en présence des antigènes A, types 1, 2 et 3.

OBSERVATION N° 15

M^me^ S..., 57 ans, cultivatrice.

Au début de décembre 1951, la malade voit survenir brutalement des douleurs violentes, bilatérales, siégeant dans le trapèze, les deltoïdes et les triceps. Ressemblant à des « coups de couteau », elles s'exacerbent en crises qui font pleurer la patiente qui n'arrive plus à dormir que couchée sur le ventre.

Les selles et une biopsie musculaire pratiquée le 10-12-51 s'avérèrent contenir un virus C. L'examen histologique du muscle montra une infiltration cellulaire dans l'intervalle des fibres musculaires, mais pas de lésions de la fibre elle-même. Un deuxième échantillon de selles prélevé le 15 avril 1952, ne contenait plus de virus. L'épreuve de fixation du complément avec le sérum de la malade fut négatif en présence des trois antigènes utilisés.

Les deux observations suivantes montrent :

1° Un cas de myalgie greffée sur une hydarthrose traumatique ;

2° Une myalgie amyotrophique ayant pu en imposer pour une hydarthrose.

Pour ces deux sujets, l'inoculation des selles montra la présence d'un virus C.

OBSERVATION N° 16

L... Yves, 29 ans, boucher.

Le 18 décembre, au cours d'un accident, le sujet sent un claquement dans le genou gauche, qui se met immédiatement à enfler. Il consulte un médecin qui diagnostique une hydarthrose et pratique une ponction.

Le 25 décembre, des douleurs violentes font leur apparition dans le quadriceps et le mollet gauche, en même temps qu'une amyotrophie du quadriceps qui atteindra progressivement 3 cm. La persistance des phénomènes douloureux fait penser à une infection à virus C. qui est mis en évidence dans les selles.

OBSERVATION N° 17

M. F..., 29 ans, dessinateur industriel.

Ce malade est adressé au Dr Desse par son médecin traitant, le 24 janvier 1952, pour une légère hydarthrose du genou gauche, avec amyotrophie du quadriceps homonyme sans adénopathie inguinale. Il présente une douleur à la station verticale et des sensations thermiques à la face interne du genou.

C'est alors qu'il faisait de la motocyclette, qu'est apparue brutalement une douleur crampoïde de la partie antéro-externe de la cuisse gauche, allant depuis l'épine iliaque antéro-supérieure jusqu'à la région sus-rotulienne. Quelques jours après, une amyotrophie notable de la partie inférieure du quadriceps apparut.

L'examen révéla une sensibilité et des réflexes normaux, pas de signe de Lassègue ni de Babinski ; l'amyotrophie du tiers inférieur de la cuisse s'accompagnait d'une hyperlaxité des ligaments de la rotule, qui ballottait donnant une sensation de flot en imposant pour une hydarthrose. En fait, le genou ne fut jamais gonflé ni douloureux en lui-même.

Les selles du malade, prélevées le 1er janvier 1952, contenaient un virus C.

OBSERVATION N° 18

M. C... Jacques, 52 ans, restaurateur.

Dans la nuit du 22 juillet, le malade est pris de douleurs telles qu'elles l'obligent à se lever. Ces douleurs que le sujet dépeint comme des sensations de broiement ou de déchirement siègent au niveau des lombes, irradiant vers la partie postérieure de la cuisse, le genou et la face antéro-externe de la jambe à gauche. Elles sont continues, empêchant la station debout, et augmentent vers la fin de la journée ; elles n'empêchent pas le sujet de faire de la bicyclette. La nuit, elles n'ont pas tendance à diminuer et le malade, gardant la jambe fléchie à angle droit sur la cuisse, préfère rester dans un fauteuil. Des moments de répit relatifs, sont entrecoupés de paroxysmes pendant lesquels les muscles se contractent et l'articulation du genou devient effroyablement douloureuse, arrachant des cris au patient.

A l'examen, la colonne vertébrale est normale, mais on note une abolition du réflexe rotulien gauche, alors que le réflexe achilléen est conservé. L'exploration des points de Valleix n'est pas douloureuse et, lorsque par une douce manœuvre l'on arrive à vaincre la contracture douloureuse réflexe des muscles, on ne trouve pas de signe de Lassègue.

Dans les jours qui suivent, une nouvelle douleur apparaît dans le territoire du crural.

Ces phénomènes vont persister pendant 15 jours, avec une nette tendance à la régression à partir du 10e jour. Au bout de trois semaines, le malade reprend ses occupations avec une simple sensation de gêne au niveau du genou.

Un électro-diagnostic pratiqué le 5 août, ne montra pas de réaction de dégénérescence, mais une légère hyperexcitabilité faradique dans le territoire du crural gauche.

Les selles du malade prélevées le 30 juillet 1952, révélèrent la présence d'un virus C. La réaction de fixation du complément avec le sérum recueilli le même jour fut faiblement positive en présence de l'antigène A, type 1.

## Conclusions

Sans vouloir revenir ici sur les diagnostics positifs et différentiels de la Maladie de Bornholm, déjà si brillamment étudiés par d'autres (71, 72, 120), nous croyons devoir insister encore sur le caractère protéiforme de cette affection. Se présentant sous des aspects très différents, elle peut entraîner les diagnostics les plus divers, conduisant quelquefois à des actes théra-

peutiques disproportionnés avec une maladie d'évolution généralement courte et de pronostic le plus souvent bénin. Si nous faisons une réserve quant à la bénignité du pronostic, c'est que G. Desse a déjà signalé dans l'épidémie de Bretagne, et plus particulièrement dans sa forme neurologique amyotrophique, des cas à rechutes frisant presque la chronicité. Dans un article récent, il rappelle le cas de M^r^ Gl... Emile, qui fit l'objet de plusieurs publications (72, 160) : Ce sujet, guéri, se maria, puis deux mois après présenta des sensations de contusion après tout effort ; une biopsie de la partie supérieure du fessier droit présenta des lésions caractéristiques, de même que le virus C. put être mis en évidence dans le muscle et les selles. Nous avons reçu ce malade le 2 avril 1953 : Il accusait encore une grande fatigabilité prédominant dans la région lombaire et à l'examen les muscles lombaires inférieurs paraissaient complètement atrophiés, présentant à la place de leur relief habituel, une dépression.

Un certain nombre de malades présentant ainsi des séquelles tardives, font que, dans certains cas, la bénignité habituelle de la Maladie de Bornholm, n'est peut-être que relative. Bénignité toute relative aussi, dans le cas rapporté par Freudenberg et ses collaborateurs, d'une infection congénitale ayant provoqué chez le nourrisson une fracture du fémur et une luxation double de la hanche, par myosite rétractile due au virus C. (85). N'est-il pas plausible de penser que ces lésions musculaires puissent déterminer des déséquilibres statiques telle scoliose chez le sujet jeune ? Cette hypothèse formulée par G. Desse, nous a poussé, sur son conseil, à tenter de reproduire des lésions ostéo-articulaires chez la souris ; malheureusement, jusqu'à présent, nous n'avons abouti à aucun résultat, car avec les souches françaises, il est très difficile de créer des lésions musculaires suffisantes sans entraîner la mort des animaux. Néanmoins, si cette hypothèse venait à être un jour confirmée, il n'est pas douteux que cela ouvrirait des vues nouvelles sur bon nombre de malformations congénitales d'étiologie encore indéterminée.

## LES VIRUS C. ET L'HERPANGINE

Au cours d'une épidémie qui sévit durant l'été 1950 dans les environs de Washington, D.C., HUEBNER et ses collaborateurs (121, 123) isolèrent des virus C. dans 32 cas, sur 37 malades, dont un seul adulte. Le virus fut retrouvé 31 fois dans les selles, et 26 fois dans des frottis de gorge. Des anticorps neutralisant les virus homologues furent mis en évidence à un titre élevé chez les 4 malades qui furent testés. Ces virus furent classés en 4 types immunologiques différents désignés sous le nom de H1, H2, H3 et H4. Notons que depuis ces virus ont été reconnus pour antigéniquement semblables respectivement aux virus groupe A, types 5, 8, 10, et 6 isolés ultérieurement par DALLDORF. Plus tard, 2 autres types furent isolés : groupe A, type 2 et type 4.

Tous ces malades présentaient un syndrome comparable à une entité de cause inconnue, décrite par ZAHORSKY en 1920 (286) comme « Mal de gorge herpétique » (Herpetic Sore Throat), et désigné ensuite par lui sous le nom d'Herpangine (287). Voici la description classique de cet auteur :

« La maladie débute brusquement par une poussée fébrile aiguë. La température atteint souvent 40°. Une convulsion peut se produire. L'anorexie et la prostration sont souvent marquées. La gorge et l'arrière-gorge montrent de petites vésicules, ou, si celles-ci ont été rompues, de petits ulcères. Ils apparaissent sur les piliers antérieurs du voile, les amygdales, le pharynx et les bords du voile du palais. Le nombre des lésions peut aller de 2 à 20. La dysphagie est souvent marquée. Les symptômes locaux et généraux disparaissent en quelques jours. La maladie peut être aisément confondue avec une stomatite ulcéreuse qui commence parfois dans la gorge. Elle se produit habituellement en été, de manière épidémique, et les enfants sont le plus souvent atteints. La cause en est inconnue. »

LEVINE, HOERR et ALLANSON décrivirent en 1938, une épi-

démie survenue chez 106 personnes, dans un camp d'été. La maladie, qu'ils appelèrent « Pharyngite vésiculaire » était indifférenciable de l'Herpangine. Le seul fait particulier est que 15 malades avaient plus de 18 ans. 2 fois la recherche du virus herpétique fut négative.

Breese en 1941 rapporte 28 cas d'une maladie similaire, et bien qu'il utilise le terme de « Pharyngite aphteuse », il fait remarquer que ces cas étaient semblables à ceux décrits par Levine. Il échoua dans un essai d'isolement du virus de l'herpès.

Les caractéristiques cliniques observées par Huebner et ses collaborateurs, étaient de la fièvre, des maux de gorge, des céphalées et des douleurs abdominales ; les lésions du voile du palais étaient caractéristiques : apparaissant d'abord comme des pétéchies, rouge foncé, elles se transformaient après quelques heures en élévations surmontées de petites vésicules. Au cours des 24 heures suivantes, les vésicules étaient remplacées par de petits ulcères à bords nets, entourés d'une région enflammée, qui persistaient pendant quelques jours.

Dans un cas seulement, un ulcère s'élargit jusqu'à atteindre un diamètre de plus de 5 mm. La fièvre se dissipait dans les 3 jours.

A la suite de ces constatations, Huebner et ses collaborateurs émirent l'hypothèse que les virus C. du groupe A étaient la cause de l'Herpangine.

Parrot et ses collaborateurs (221) et David et ses collaborateurs (64), purent entièrement confirmer les études étiologiques de Huebner, par des tableaux cliniques identiques et l'isolement de virus C.

Dalldorf, après avoir isolé un virus C. du groupe A, dans 3 cas d'Herpangine, et se basant sur les constatations de Huebner, écrit : « L'Herpangine est probablement le résultat d'une infection par un virus du groupe A, bien qu'il reste à prouver que tous les types de ce groupe (au moins 10 actuellement) puissent être incriminés. » (61)

Shaw, Curnen et Melnick, dans leurs publications sur des infections de laboratoire (250. Observation n° 1), rapportent un exemple de contamination par un virus Connecticut 5 (antigéniquement comparable au groupe B, type 1) où le malade présenta des symptômes très analogues à ceux décrits par Huebner. La douleur abdominale plus marquée, ainsi qu'une douleur dorsale, permirent de le classer comme un cas de myalgie épidémique ; mais en même temps, le sujet présentait : fièvre, malaise, anorexie, céphalées et maux de gorge. Puis l'amygdale gauche devint enflammée et montra une ulcération.

D'autre part, Vivell en Allemagne, a identifié une souche B dans les selles d'un enfant hospitalisé pour « Pharyngite fébrile » (278), de même que Schaeffer en Hollande, dans un cas rencontré au cours d'une épidémie de Maladie de Bornholm (248).

L'opinion selon laquelle les seuls virus du groupe A provoqueraient l'Herpangine ne semble pas devoir être confirmée.

## AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES RATTACHEES AUX VIRUS C.

L'isolement de virus C. chez des patients atteints de maladies fébriles, relativement faibles, de courte durée, et sans caractéristiques distinctives, a été signalé à plusieurs reprises (5, 40, 121, 135, 194, 235, 248, 250, 252). Les symptômes les plus fréquents, fièvre, céphalée, courbatures ou myalgies, rhino-pharyngite, en bref un tableau grippal, font que, suivant les auteurs, on a pu parler de « Fièvre de 3 jours » (281), « Grippe d'été » et « Poliomyélite abortive » (194), « Fièvre d'origine inconnue » (135), etc.

Aussi bien, ces symptômes sont trop fréquemment rencontrés lors de la période de début des différentes manifestations cliniques imputées aux virus C. pour qu'on ne soit pas tenté de voir

en eux des formes abortives des différents syndromes précédemment étudiés.

Signalons que O. Vivell (278) a réussi à identifier des virus C. du groupe A, dans 2 cas de Dermatomyosite, à Stuttgart et Vienne. Le manque d'informations supplémentaires ne permet guère de conclure sur ces faits. Nous avons personnellement échoué à plusieurs reprises dans les tentatives d'isolement pratiquées à Bordeaux en 1953 sur un malade du Professeur Joulia, aussi bien à partir des selles que d'une biopsie musculaire.

Difficile aussi est à évaluer la part que prend le virus aux affections neurologiques au cours desquelles il a pu être isolé, surtout chez l'enfant : Syndrome de Guillain-Barré, par Armstrong et ses collaborateurs au Canada (5), P. Lépine et ses collaborateurs en France, Forrester et Tobin en Angleterre (83), Freudenberg en Suisse (84) ;

Myélites et Encéphalites de l'enfance, par Lépine, Thieffry et collaborateurs (154).

Enfin G. Desse (71, 72), a pu observer au cours de l'épidémie de Maladie de Bornholm en Bretagne, des malades présentant des symptômes de Chorée fibrillaire de Morvan, *Myoclonus para-multiplex* de Friedrich, syndrome de Guillain et Barré.

Devrait-on voir dans ces cas le fait d'un virus au neurotropisme plus accentué ?

## CONCLUSIONS ; LA MALADIE COXSACKIE

D'après ce que nous venons de voir, et si nous éliminons, ce qui paraît justifié à l'heure actuelle, la poliomyélite typique, nous nous trouvons en présence :

1° De syndromes pour lesquels l'étiologie n'est pas complètement affirmée.

2° D'entités apparemment fort dissemblables : « Méningite aseptique », « Myalgie épidémique », « Herpangine », et

maladies fébriles mineures non caractéristiques, pour lesquelles le rôle du virus C. ne saurait être discuté. (Cela n'élimine pas la possibilité d'une étiologie différente dans des syndromes équivalents).

Nous voudrions montrer ici, qu'en fait, ces dissemblances ne sont qu'apparentes et qu'il est possible de trouver entre ces affections, des liens tels qu'ils permettent de les grouper comme des formes cliniques d'une seule et même maladie. En bref, cela revient à démontrer l'unité clinique, aussi bien qu'étiologique et épidémiologique de l'infection par des virus du groupe Coxsackie.

Les liens qui, à notre avis, rapprochent les différentes manifestations cliniques imputées aux virus C. peuvent être résumées ainsi :

1° *Analogie des signes de début.*

Fièvre, douleurs abdominales, céphalées, nausées, maux de gorge et hyperémie du pharynx, etc. La réunion de tous ces signes pouvant constituer une entité clinique, décrite selon les auteurs comme « Maladies mineures », « Grippe d'été », « Fièvre des 3 jours ».

2° *Interpénétration de certaines formes à la période d'Etat.*

Nous avons vu que dans la Maladie de Bornholm, Lindberg en 1936, trouva des signes de réaction méningée avec pléiocytose (181), que Gsell alla jusqu'à décrire une « Méningite myalgique » (106), que de Rudder avait observé des modifications du liquide céphalo-rachidien, qui lui firent rapprocher cette affection de la poliomyélite non paralytique (240). En 1942, Tasker Howard attire l'attention sur les modifications du S.N.C. lors d'une épidémie à Brooklin ; Mc Connell trouva en 1945 que trois sur 16 de ses malades avaient des signes cérébraux ; O. Vivell, lors d'une biopsie musculaire pratiquée sur un cas de méningite myalgique, trouva des lésions correspondant à celles provoquées par les virus C. et isola le virus des selles

du malade (278). L'une des infections de laboratoire rapportées par Shaw, Melnick et Curnen (250, Obs. n° 6) présenta en même temps des signes myalgiques et méningés ; une ponction lombaire montra une nette réaction du liquide céphalo-rachidien ; rappelons que les virus responsables de ces infections avaient été isolés au cours d'une épidémie de méningite aseptique et n'en causèrent pas moins des syndromes myalgiques chez les travailleurs infectés. Scadding considère la méningite lymphocytaire comme une complication fréquente de la Maladie de Bornholm et Hamburger a noté aux Indes en 1947, un balancement entre le nombre des myalgies et des méningites. Enfin, récemment, dans l'observation rapportée par Peltier et Vialard (225), le malade présenta en même temps que des signes myalgiques nets, une réaction méningée. Nos propres observations lors de l'épidémie survenue au C.F.M. Hourtin, où à côté de méningites aseptiques présentant quelquefois des signes myalgiques, les cas de myalgies le plus souvent associées à des pharyngites ont été nombreux, nous ont permis de déceler des anticorps fixant le complément dans une forte proportion de ces malades (Voir épidémiologie).

Une observation qui nous a été confiée par le Docteur G. Desse, montre aussi les relations épidémiologiques entre la méningite aseptique et la myalgie épidémique :

M. J... Jean, 55 ans, présente en fin août, début septembre 1952, une myalgie du type Maladie de Bornholm, qui lui laisse une amyotrophie assez nette du quadriceps droit. Le 15 septembre, sa petite-fille, âgée de 6 ans, après un coryza de 2 ou 3 jours, ressent brusquement au réveil des céphalées violentes. Sa nuque est raide, elle vomit, sa température est de 39°. Une ponction lombaire pratiquée, ramène un liquide clair qui s'avère contenir 330 éléments par $mm^3$ (50 % de lymphocytes), Alb. 0,55, Glucose 0,9. Aucune flore microbienne n'est décelée. Le lendemain, la fièvre est tombée, les céphalées s'estompent, elle ne vomit plus. Le surlendemain, elle se lève et commence à s'alimenter.

Malheureusement, aucune recherche virologique n'a été effectuée pour ces deux cas.

Les liens qui unissent les deux affections nous paraissent donc

nombreux. Nombreuses aussi sont les relations avec l'Herpangine : nous avons vu que SCHAEFFER en Hollande, a rencontré un cas d'Herpangine au cours d'une épidémie de maladie de Bornholm (248) et que SHAW, MELNICK et CURNEN ont vu une infection de laboratoire présenter à la fois des signes myalgiques et des symptômes analogues à ceux décrits par HUEBNER, ZAHORSKY déjà, avait été intrigué par certains malades qui présentaient des céphalées violentes et des douleurs de la nuque ; il suspecta la poliomyélite et écrivit : « L'impression est accentuée par la sensibilité douloureuse des extrémités à la pression » (286). En 1946, se produisit au Tenessee, une épidémie d'encéphalomyélite, caractérisée par des céphalées persistantes, douleurs rétro-bulbaires, raideur de la nuque et du dos ; plusieurs malades avaient des lésions herpétiformes de la gorge dont la description rappelle celles de l'Herpangine et DALLDORF, à propos de ces faits, pose la question : « Ces cas étaient-ils dus aux virus C. ? » (61).

Pourquoi devant l'intrication de ces différentes formes et alors que leur unité étiologique autant qu'épidémiologique est faite, persister à parler d'Herpangine, de grippe d'été, de maladie de Bornholm, de poliomyélite non paralytique ou méningite aseptique ? Tous ces termes ne sont-ils pas autant de sources d'erreurs, de confusion, au moment même où l'attention du médecin praticien commence à être attirée sur ces virus demeurés jusqu'ici dans le domaine expérimental ? N'est-ce pas vouloir retarder pour lui l'introduction de ces syndromes dont il a déjà la notion, dans le diagnostic étiologique et différentiel de sa pratique journalière ? Ne s'expose-t-on pas à voir, comme cela nous est fréquemment arrivé, le terme de « virus de la maladie de Bornholm » remplacer celui de virus du groupe Coxsackie, éliminant dans l'esprit l'existence des autres manifestations cliniques ?

Nous pensons qu'il serait possible de regrouper les différents syndromes dans le cadre d'une seule et même affection, à la-

quelle pourrait être attaché, suivant la proposition de P. Lépine et de G. Desse, le terme de « Maladie Coxsackie ». Dans l'entité ainsi constituée, nous pourrions voir différentes formes cliniques :

1° **Suivant l'évolution :**

a) *Formes bénignes :* groupant tous les syndromes décrits sous le nom de : Poliomyélite abortive,
Grippe d'été,
Fièvre de trois jours,
Maladie mineure, etc.
dont les signes pourraient constituer le début des...

b) *Formes classiques :* où rentreraient les différents syndromes suivant leur localisation.

c) *Formes prolongées :* où nous pourrions voir les cas chroniques dont parle G. Desse dans l'épidémie de Bretagne.

2° **Suivant la localisation :**

a) *Formes pharyngées :* Herpangine de Huebner.

b) *Formes myalgiques :* avec en sous-division les différentes localisations musculaires.

c) *Formes méningées :* la méningite aseptique.

d) *Formes nerveuses :* où en dehors des syndromes encore douteux, Guillain-Barré, Chorée fibrillaire de Morvan, Encéphalites de l'enfance, etc., pourraient rentrer les formes neurologiques amyotrophiques de la myalgie épidémique.

3° **Formes associées** où l'angine, les myalgies et la réaction méningée font partie du tableau, et où peut-être, on pourrait classer la Dermato-myosite encore douteuse.

La maladie pourrait présenter ces différents aspects par une hypothèse pathogénique que nous avons résumée dans le tableau suivant (tableau IV).

Ce regroupement n'est qu'une tentative et nous nous excusons par avance de ce qu'elle peut avoir de prématuré, voire d'inexact.

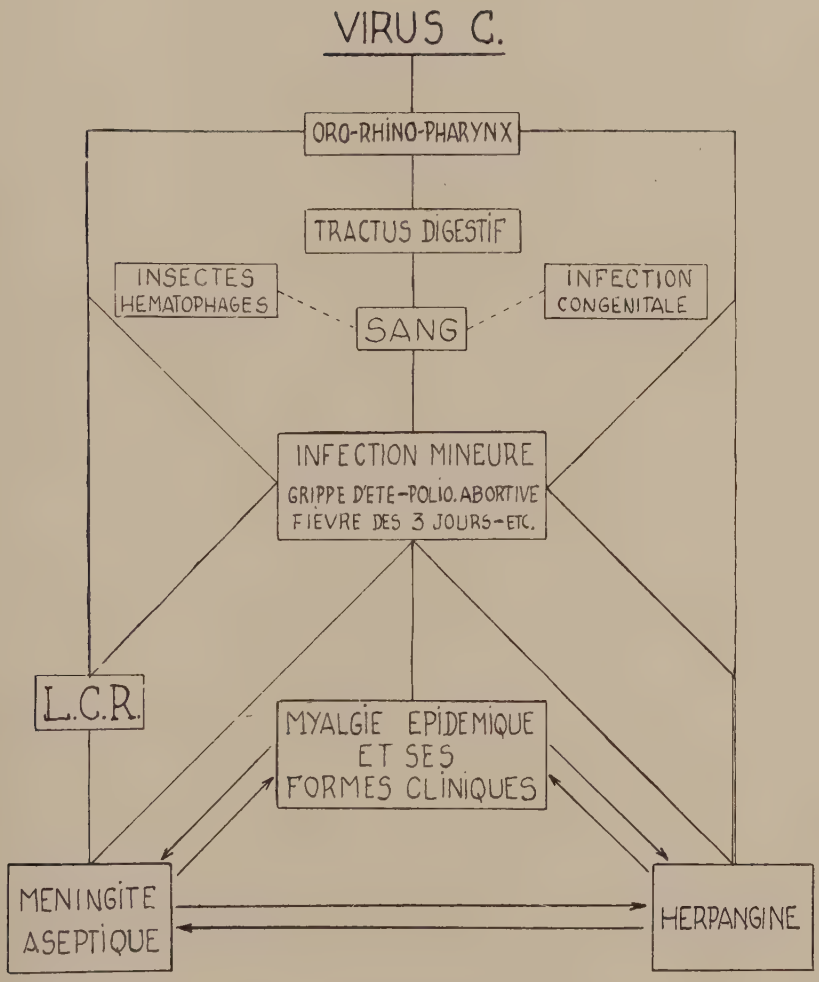
VIRUS C.
ORO-RHINO-PHARYNX
TRACTUS DIGESTIF
INSECTES HEMATOPHAGES
SANG
INFECTION CONGENITALE
INFECTION MINEURE
GRIPPE D'ETE-POLIO. ABORTIVE
FIEVRE DES 3 JOURS-ETC.
L.C.R.
MYALGIE EPIDEMIQUE ET SES FORMES CLINIQUES
MENINGITE ASEPTIQUE
HERPANGINE

Tableau IV

Devant les nombreux cas d'isolement de virus C. à partir de matériel humain, même si l'on tient compte du fait que certains de ces virus ne sont peut-être pas nécessairement pathogènes pour l'homme et n'ont d'autre signification que celle d'un germe saprophyte, il semble probable que de nouvelles enquêtes révèleront d'autres manifestations cliniques et serviront peut-être à nous éclairer sur des syndromes d'étiologie jusqu'à présent indéterminée.

Actuellement, suivant la phrase de MELNICK, nous nous trouvons dans une situation inusitée, où il reste à trouver les maladies qui correspondent à des agents connus, fait paradoxal dans l'histoire des maladies infectieuses.

CHAPITRE III

# EPIDÉMIOLOGIE

## GENERALITES

Dans toute étude de l'épidémiologie des virus du groupe Coxsackie, il faut tenir compte du fait que ces agents représentent un nombre encore indéterminé de types immunologiquement distincts et que certains d'entre eux présentent également des différences dans leurs propriétés biologiques. Il est donc parfaitement possible que les renseignements obtenus sur certains types, ne puissent être appliqués à d'autres.

L'épidémiologie, peut être définie comme l'étude des relations entre les différents facteurs qui déterminent la fréquence et la distribution d'un processus infectieux dans une communauté humaine. Il importe donc avant tout, d'évaluer la dissémination de ce processus. Pour ce faire, plusieurs méthodes s'offrent à nous :

— Tenir compte du nombre de cas rapportés pendant une période donnée. Ceci ne fait la part ni des erreurs de diagnostic ni des infections inapparentes.

— Rechercher le virus, dans des groupes de population, au cours ou en dehors d'épidémies.

— Mettre en évidence dans le sérum de lots d'individus, les anticorps témoins du passage de l'agent infectieux. Cette méthode a l'avantage de permettre par sa plus grande facilité, d'accroître le nombre des spécimens étudiés et en outre, de donner une indication sur la répartition relative des différents types de virus.

Nous avons vu que l'infection à virus C. provoque l'apparition de deux sortes d'anticorps :

— Les anticorps neutralisants,

— Les anticorps fixant le complément (anticorps F.C.) dont l'existence est plus éphémère.

C'est à la mise en évidence de ces derniers que nous nous sommes adressés, dans une enquête épidémiologique pratiquée à Bordeaux et dans la région parisienne. Nous n'ignorions pas, ce faisant, ce que cette méthode comportait d'incomplet, étant donné la labilité des anticorps F.C. et le petit nombre relatif des individus testés. Tout au plus, est-ce une indication qui demande à être complétée par des observations ultérieures.

Avant d'étudier l'aspect épidémiologique des infections à virus C. en France, nous voudrions résumer ici, nos connaissances actuelles sur la question.

## SOURCES DES VIRUS

Les virus C. ont été isolés avec une très grande fréquence à partir des selles et des frottis ou lavages de pharynx, tant chez des malades que chez des personnes apparemment saines. Gard l'a trouvé dans le liquide céphalo-rachidien (94). Howitt (117), Findlay et Howard (79), ont remarqué sa présence dans le sang. Le rapport d'Howitt sur la découverte de ces agents dans le sang, l'urine, et des spécimens de cerveau et de moelle

épinière, n'a qu'une valeur indéterminée à cause de la possibilité, qu'elle a dû reste soulignée elle-même, de contamination dans son laboratoire (116, 117). Enfin, Lépine, Desse et Sautter (160), Freudenberg, Roulet et Nicole (85), ont isolé le virus à partir du muscle humain.

Des virus C. de plusieurs types, ont été récupérés dans les eaux d'égout (30, 190, 191) et sur des mouches non piqueuses (190, 191). Le fait que ces virus puissent se multiplier même chez les insectes, a été démontré par Fischer et Syverton (82) en donnant à des blattes (*Periplaneta americana*) un seul repas auquel était ajouté une suspension de virus C.; leurs excréments au cours des 15 jours qui suivirent, contenaient suffisamment de virus pour tuer un souriceau.

Jusqu'à présent, et à notre connaissance, aucune preuve n'a été apportée de l'existence dans la nature, d'un réservoir de virus extra-humain. Cependant, Morriss a remarqué la présence de « substances inhibitrices » dans les sérums de lapins sauvages capturés dans le Maryland (212). De même, Kraft a montré en 1952, que le sérum des singes *Rhésus* et *Cynomolgus* normaux, pouvait contenir des « substances » capables de fixer le complément en présence de 6 types d'antigènes de virus C. différents. Ces sérums ne contenaient pas d'anticorps neutralisants (144, 146). Il reste à prouver que ces « substances » sont bien des anticorps spécifiques.

## DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

Le fait que les virus C. sont largement répandus dans la nature, a été prouvé par le pouvoir qu'ont des gamma globulines, préparées à partir de stocks de sérums récoltés dans différents pays, de neutraliser tous les virus C. qui ont, jusqu'à présent, été identifiés et testés (195). En outre, on a isolé ces virus dans différentes régions des Etats-Unis, au Canada, en Alaska (7), à Cuba (231), en Israël (12), en Afrique du Sud

chez des Bantous (189), en Egypte (205), en Australie (258) et très fréquemment en Europe.

## INCIDENCE SAISONNIERE

Le nombre le plus élevé des isolements se situe entre juillet et septembre. CLARK et ses collaborateurs (30), ainsi que MELNICK et ses collaborateurs, ont trouvé le virus dans les égouts le plus fréquemment pendant les mois les plus chauds. CURNEN et GODENNE ont tenté de déterminer l'incidence des infections tout au long de l'année : de mars 1950 à mars 1951, ils ont étudié les spécimens de 480 patients atteints de maladies fébriles diverses. Ils ont isolé le virus 17 fois dont 14 dans la période de juillet à octobre. Dans l'hémisphère Sud on a observé également les mêmes données saisonnières correspondant à l'inversion du calendrier.

## INCIDENCE PAR SEXE

CURNEN, dans ses recherches, n'est pas arrivé à trouver une différence notable et pense que l'infection est presque identique dans les deux sexes (42). Cependant, le nombre des recherches est encore trop restreint pour donner un résultat statistique valable.

## INCIDENCE PAR AGE

Il faut insister ici sur le fait que le nombre d'essais d'isolement à partir d'enfants, est beaucoup plus élevé qu'à partir des adultes chez tous les auteurs. CURNEN, sur 56 isolements, a trouvé 57 % au-dessous de 10 ans, et 86 % au-dessous de 20 ans. Le plus vieux malade avait 60 ans et le plus jeune 2 mois. Ceci correspond entièrement aux travaux de DALLDORF et GIFFORD (57) et de COLE et ses collaborateurs (33).

## DISSEMINATION

Comme pour le virus poliomyélitique, nous connaissons mieux la façon dont le virus sort de l'organisme que la façon dont il y rentre. L'infection à virus C. est, pour la plupart des auteurs, essentiellement une infection de contact humain.

Le virus peut être présent dans les sécrétions pharyngées pendant des jours et peut être excrété dans les selles pendant de nombreuses semaines. Alors qu'au stade aigu de la maladie, une infection isolée est toujours concevable, l'extension de l'infection en période de convalescence résulte de la transmission à partir des selles.

La résistance extraordinaire de ces virus en dehors de l'hôte qui les nourrit, ainsi qu'à l'action de divers produits chimiques, favorise leur dissémination. S'il est vrai que l'homme lui-même est la source, le réservoir et le transporteur principal de l'infection, tout permet de supposer qu'elle est aussi propagée indirectement par la contamination de l'eau et des aliments.

Bien qu'aucune preuve n'en ait été rapportée, la réalité d'une virémie dans l'infection à virus C. permet l'hypothèse d'une transmission par insectes hématophages.

Enfin, en 1952, Freudenberg, Roulet et Nicole ont décrit un cas d'infection congénitale (85) : il s'agissait d'un nourrisson de 2 jours présentant une fracture du fémur droit et une luxation de la hanche gauche, lésions anciennes, manifestement survenues *in utero*. Une biopsie pratiquée 7 mois et demi après, révéla une myosite des adducteurs gauches ressemblant en tous points à celle que produit expérimentalement le virus C. D'ailleurs un virus fut isolé des selles et du muscle de l'enfant. Fait curieux, le pouvoir neutralisant des sérums de l'enfant et de la mère, s'avéra extrêmement faible sinon nul. Les auteurs concluent : « Le virus n'a pu pénétrer chez le fœtus que par voie sanguine ou placentaire. Ainsi une telle infection est une preuve

formelle de l'existence d'une virémie lors des infections à virus C. »

Il est certain que si cette observation venait à être confirmée, cela ouvrirait des vues nouvelles sur bon nombre de malformations congénitales d'étiologie encore indéterminée.

## ETENDUE DES EPIDEMIES

Les cas d'infection par virus C. peuvent se produire aussi bien parmi les membres d'une même famille (5, 71, 112, 116, 123, 192, 254) ou d'une communauté (9, 116, 123, 137), que dans des groupes étendus de la population (9, 39, 40, 71, 137, 150, 282).

## REPARTITION DES TYPES DANS LES EPIDEMIES

Il a été prouvé à différentes reprises, que suivant les années, le degré épidémique est différent pour chaque type sérologique. De telles recherches pourraient conduire à associer les différents types de virus aux divers tableaux cliniques constatés. A notre avis ceci pourrait être vrai en des points localisés (HUEBNER dans ses rapports sur l'Herpangine, n'a jamais rencontré que des souches du groupe A), mais, nous l'avons déjà montré, ne saurait être généralisé.

Il est possible d'isoler chez un même malade, deux virus antigéniquement différents (9).

Un fait est certain : dans une même région et suivant les années, il existe toujours un type prédominant variable d'une année à l'autre. Ainsi, si nous prenons les différents types de virus isolés dans les spécimens recueillis dans le Connecticut au cours des années 1943, 1948, 1949 et 1951 (34), nous voyons :

| | | |
|---|---|---|
| *1943* : | 1 souche isolées .... | Texas 1 (Gr. A, type 4). |
| *1948* : | 16 souches isolées .... | *9 Conn. 5* (Gr. B, type 1). |
| | | 3 Texas 1 (Gr. A, type 4). |
| | | 1 Texas 15 (Gr. A, type 7). |
| | | 2 Easton 10 (Gr. A, type 8). |
| | | 1 Groupe A, type 3. |
| *1949* : | 13 souches isolées ... | *4 Groupe A, type 2.* |
| | | 2 Easton 14 (Gr. A, type 5). |
| | | 2 Nancy (Gr. B, type 3). |
| | | 2 Alaska 5 (Gr. A, type 10). |
| | | 1 Groupe A, type 3. |
| | | 1 Israël 7 (Gr. A, type 6). |
| | et seulement | 1 Conn. 5 (Groupe B, type 1). |
| *1951* : | 7 souches isolées .... | 3 Texas 1 (Gr. A, type 4). |
| | | 3 Groupe A, type 2. |
| | | 1 Alaska 5 (Gr. A, type 10). |

La même chose se remarque en Israël, au cours des années 1950 et 1951 :

| | | |
|---|---|---|
| *1950* : | 9 souches isolées .. | *6 Israël 7* (Gr. A, type 6). |
| | | 1 Texas 14. |
| | | 2 Easton 10 (Gr. A, type 8). |
| *1951* : | 6 souches isolées .... | *4 Texas 1* (Gr. A, type 4). |
| | | 1 Groupe A, type 1. |
| | | 1 Groupe A, type 3. |

En France, le typage des nombreuses souches isolées n'étant pas encore terminé, il nous est impossible de conclure. Nous verrons cependant que les résultats obtenus dans notre enquête sérologique, permettent de penser à une nette prédominance du groupe A, type 1 sur les types 2 et 3.

# ENQUETE SÉROLOGIQUE SUR L'EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS A VIRUS COXSACKIE EN FRANCE

## BORDEAUX

Pendant le mois de novembre 1952, nous avons prélevé à Bordeaux, 115 sérums sur des individus aussi bien sains que présentant des affections sans rapport avec les virus du groupe Coxsackie. Nous avons essayé de varier l'âge des sujets, afin de sonder une partie aussi étendue que possible de la population. Six groupes de sérums ont été ainsi constitués, qui se répartissent comme suit :

25 sérums d'âge 0 (sang placentaire prélevé au cordon ombilical)
9 sérums de 0 à 6 mois.
14 » » 7 mois à 5 ans.
13 » » 6 ans à 10 ans.
10 » » 11 ans à 20 ans.
24 » » 21 ans à 30 ans.
20 » au-dessus de 30 ans.

*N.-B.* — Notons, la transmissibilité des anticorps par voie placentaire étant admise, que nous avons intégré les sangs d'âge 0 pour lesquels l'âge de la mère était connu, dans les groupes voulus. Ceci porte à 33 le nombre des sangs de 21 à 30 ans et 21 ceux au-dessus de 30 ans.

Tous ces sérums ont été congelés et stockés jusqu'à leur utilisation. Nous avons effectué la recherche des anticorps fixant le complément dans le service du Professeur P. Lépine, à l'Institut Pasteur, suivant la technique sur plaques mise au point dans ce service (162). Chaque sérum a été testé successivement en présence des trois antigènes du groupe A, type 1, type 2 et type 3, préparés suivant la méthode à la Protamine-Ether (69).

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau V

| Age | Nombre de sérums | Nombre de positifs | Pourcentage | Répartition des types | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Type | Nombre de positifs | Pourcentage |
| 0 | 25 | 14 | 56 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 13<br>7<br>3 | 52 %<br>28<br>12 |
| 0 à 6 mois.. | 9 | 1 | 11 % | T. 1 | 1 | 11 % |
| 6 m. à 5 ans | 14 | 6 | 43 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 5<br>4<br>4 | 38 %<br>30<br>30 |
| 6 à 10 ans .. | 13 | 5 | 38 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 5<br>2<br>1 | 38 %<br>15<br>8 |
| 11 à 20 ans.. | 10 | 4 | 40 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 4<br>2<br>2 | 40 %<br>20<br>20 |
| 21 à 30 ans.. | 33 | 19 | 57 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 18<br>9<br>4 | 54 %<br>27<br>12 |
| au-dess. de 30 | 21 | 8 | 38 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 8<br>3<br>2 | 38 %<br>14<br>10 |

## Conclusions

Du tableau V et des fig. 8 et 9, nous pouvons conclure (en tenant compte des réserves déjà faites sur la validité de ce travail) :

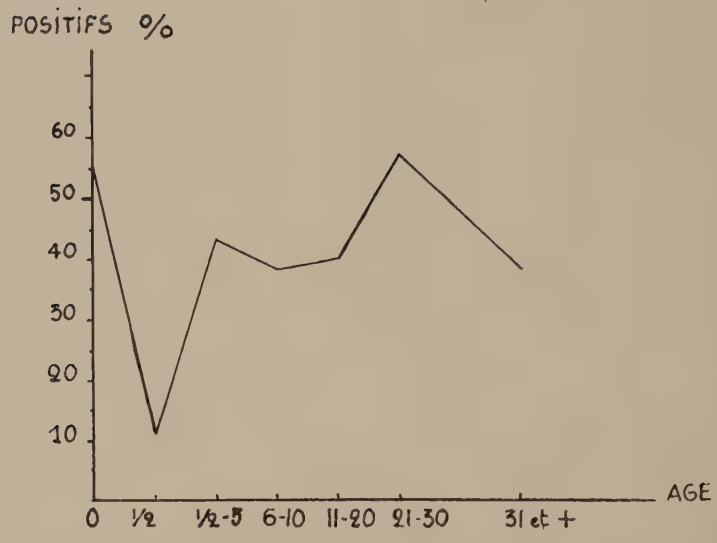


Fig. 8. — Pourcentage suivant l'âge des individus sains ayant des anticorps Groupe A, types 1, 2 et 3 (Bordeaux).

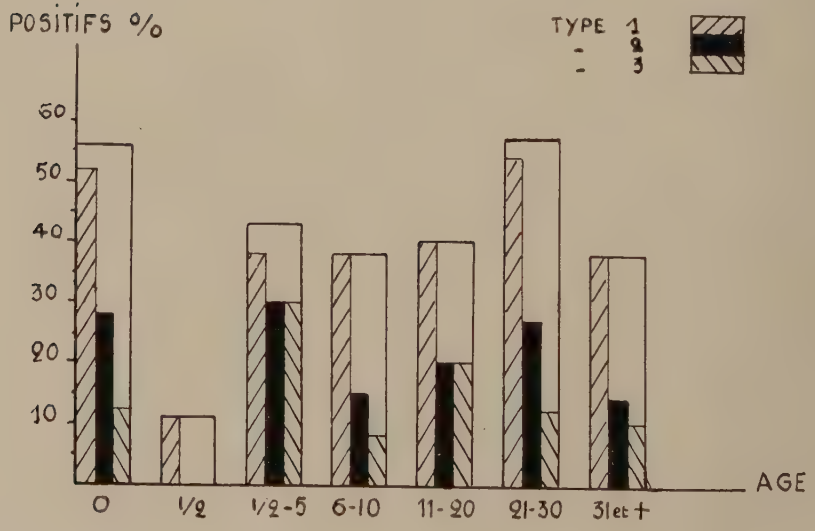


Fig. 9. — Répartition des anticorps groupe A, types 1, 2 et 3.

1° 56 % des enfants viennent au monde avec des anticorps F.C. transmis par la mère ;

2° Vers 6 mois, 11 % seulement ont encore des anticorps ;

3° L'infection est relativement fréquente dans le jeune âge, puisque entre 6 mois et 5 ans, 43 % des enfants présentent des anticorps F.C. ;

4° Une baisse de pourcentage s'observe entre 5 et 15 ans : il est possible qu'après l'infection de la première enfance, les anticorps neutralisants plus stables persistent et empêchent une réinfection, ce qui provoque la chute des anticorps F.C. En effet, MELNICK et LEDINKO ont constaté lors d'une enquête pratiquée sur 248 enfants à Winston-Salem, en Caroline du Nord, que le pourcentage des anticorps F.C. pour la souche locale décroissait entre 10 et 14 ans, alors que les anticorps neutralisants restaient stables. PAVILANIS et LÉPINE ont observé au Canada chez les anciens poliomyélitiques, une chute des anticorps neutralisant la souche Lansing entre 12 et 20 ans (223).

5° Entre 21 et 30 ans, le taux des anticorps remonte à 57 %, puis une nouvelle chute s'observe, provenant probablement du nombre moins élevé des réinfections.

6° La répartition des types, nous montre une nette prédominance des virus du Groupe A, type 1, sur les types 2 et 3. Le type 2 est lui-même plus fréquemment rencontré que le type 3.

## PARIS ET REGION PARISIENNE

Lors d'une affectation au Centre Médical Marine Paris, nous avons eu l'occasion de voir un certain nombre d'engagés dans la Marine destinés aux centres de Formation d'Hourtin et de Pont-Réan. Ces jeunes gens, venant de Paris et des départements voisins, il nous a semblé intéressant de pratiquer sur eux une enquête sérologique, dans le but :

1° d'établir le taux d'anticorps F.C. dans leur sérum au

moment de leur engagement, ce qui donne un aperçu de l'extension des infections à virus C. dans les régions dont ils proviennent ;

2° d'avoir une notion de l'épidémicité de ces infections dans les centres de Formation, en étudiant un 2e échantillon de sérum, prélevé après un certain temps de séjour dans ces centres.

En tout, 86 sérums furent recueillis en janvier 1953 sur des sujets ayant entre 17 et 22 ans ; 33 venaient des différents arrondissements parisiens, 53 venaient des départements voisins. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau VI

| Provenance | Nombre de sérums | Nombre de positifs | Pourcentage | Répartition des types | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Type | Nombre de positifs | Pourcentage |
| Paris et départements .. | 86 | 45 | 52 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 37<br>15<br>11 | 43 %<br>17<br>13 |
| Paris ..... | 33 | 14 | 42 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 13<br>6<br>5 | 39 %<br>18<br>15 |
| Départements voisins ..... | 53 | 31 | 58 % | T. 1<br>T. 2<br>T. 3 | 24<br>9<br>6 | 45 %<br>17<br>11 |

## Conclusions

D'après le tableau qui précède (VI), nous voyons qu'à Paris et dans les départements voisins, sur 86 sérums pris entre 17 et 22 ans, 45 soit 52 % possèdent des anticorps F.C. Ces chiffres sont comparables à ceux de la région bordelaise où, sur

19 sérums entre 17 et 22 ans, 10, soit 53 % ont des anticorps F.C.

2° Ici comme à Bordeaux, la répartition générale des types, montre une nette prédominance du type 1 sur les types 2 et 3.

3° L'infection semble plus répandue dans les départements voisins (58 %) qu'à Paris (42 %).

4° A Paris, le type 1 semble moins répandu que dans les départements, alors que c'est le contraire pour les types 2 et 3 (fig. 10).

5° Nous n'avons pas remarqué à Paris, une prédominance de l'infection dans l'un ou l'autre des arrondissements, ou l'un ou l'autre des secteurs de distribution d'eau. P. Lépine et Boyer ont déjà fait la même constatation pour la poliomyélite (155).

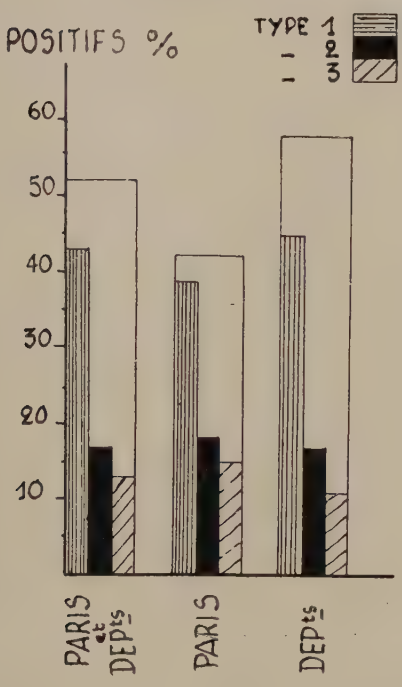


**Fig. 10.** — Répartition des anticorps groupe A, types 1, 2 et 3 chez des individus sains de 17 à 22 ans (Paris et départements voisns).

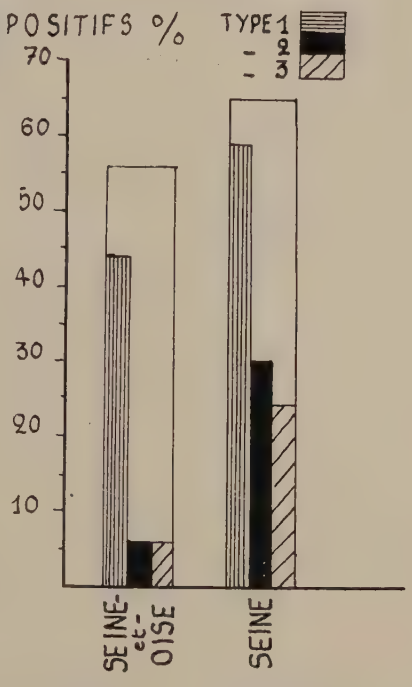


**Fig. 11.** — Répartition des anticorps groupe A, types 1, 2 et 3 chez des individus sains de 17 à 22 ans (Seine et Seine-et-Oise).

6° En comparant deux départements où nous avons recueilli sensiblement le même nombre de sérums, la Seine (17) et la Seine-et-Oise (16), l'on remarque (fig. 11) :

a) L'infection semble plus répandue dans la Seine (65 %) que dans la Seine-et-Oise (56 %) ;

b) Dans ces deux départements, le type 1 prédomine sur les deux autres, mais beaucoup plus nettement dans la Seine-et-Oise, où ces derniers semblent très peu répandus.

## CENTRE DE FORMATION DE LA MARINE D'HOURTIN (GIRONDE)

L'épidémie de méningococcies qui avait sévi en mars-avril 1952, avait attiré l'attention sur les conditions épidémiologiques du centre et de sévères mesures avaient été prises qui avaient amélioré au maximum les conditions d'hygiène et de surveillance médicale.

Nous avons vu que en octobre-novembre 1952, 8 cas de méningite aseptique s'étaient déclarés, dont 4 certainement dus à un virus du groupe A type 1. A la même époque, de nombreux sujets présentaient des symptômes myalgiques fréquemment associés à une angine ou une pharyngite ; sur 8 de ces malades, 7 avaient des anticorps F.C. du type 1 dont 4 à un taux élevé.

Sur les sérums de 12 patients qui nous sont parvenus ultérieurement, 6 avaient des réactions de F.C. positives :

3 avec le type 1,
1 » les types 1 et 2,
1 » » » 1 et 3,
1 » » » 1, 2 et 3.

Un cas de myalgie épidémique à type pleurodynique nous a été transmis par Monsieur le Médecin Principal Souquières, Médecin Major du Centre :

Mlle S... Germaine, 17 ans, fille d'un des officiers mariniers de la base. Le 24-11-52, elle présente un état fébrile : 37°8. Le 26-11, elle ressent des douleurs violentes dans les muscles intercostaux, pectoraux, trapèze, psoas, et insertion costale des grands droits. Le 29-11, la douleur siège sur le pectoral, le tendon d'Achille et le grand fessier droits, ainsi qu'au niveau des deux mollets. Puis les douleurs disparaissent et tout rentre dans l'ordre en quelques jours. Quelques temps après, ses deux petites sœurs font un épisode étiqueté « courbature fébrile ».

Sur deux échantillons de sérums prélevés le 30-11 et le 17-12, la réaction de fixation du complément met en évidence des anticorps du type 1 dans le premier échantillon et une nette augmentation de ces anticorps dans le deuxième. Il s'agissait donc là d'une infection à virus Coxsackie du groupe A, type 1.

De tous ces faits, il ressort qu'une infection à prédominance du type 1, sévissait dans le centre de formation au cours des mois d'octobre et novembre 1952.

Parmi les jeunes engagés dont le sang avait été prélevé à Paris en janvier 1953, 11 ont été affectés au centre de formation d'Hourtin. 10 échantillons de ces sujets ont pu être récupérés en avril 1953. Sur ces 10 sérums, 1, anticomplémentaire, n'a pu être testé. La réaction de fixation du complément, en présence des antigènes groupe A, types 1, 2 et 3, a été pratiquée sur les 9 autres en même temps que sur les premiers échantillons correspondants. 7 ont été complètement négatifs ou sans augmentation du taux des anticorps. 2 ont montré une nette apparition des anticorps du type 2, s'accompagnant d'une apparition plus minime d'anticorps des types 1 et 3.

Selon toute vraisemblance, ces sujets ont fait au centre de formation une infection à virus du type 2 ; les traces d'anticorps des types 1 et 3, n'étant probablement que le rappel d'infections passées, phénomène déjà signalé par Melnick, Kaplan et Kraft (204, 206).

Il est donc possible de penser que, si en novembre 1952, le type 1 semblait plus répandu, en avril 1953, le type 2 prédominait.

## CENTRE DE FORMATION DE LA MARINE DE PONT-REAN (ILLE-ET-VILAINE)

Parmi les jeunes engagés dont le sérum avait été prélevé à Paris en janvier 1953, nous avons pu récupérer, grâce à l'obligeance de Monsieur le Médecin de 1re classe Le Meur, 28 sérums qui ont été prélevés en mars-avril 1953.

Ces sérums testés dans les mêmes conditions que ceux du C.F.M. Hourtin, ont montré dans 3 cas une apparition ou une augmentation du taux des anticorps, prédominant pour le type 1. Dans les deux cas elle s'est accompagnée d'une augmentation plus minime des anticorps du type 2 (probablement rappel d'infection passée).

Il semble donc qu'à Pont-Réan comme à Hourtin, et bien que, à cette époque, les virus C. n'aient pas provoqué de vagues épidémiques, il y ait eu toutefois des infections apparentes ou non. Remarquons aussi l'opposition des types prédominants dans ces deux centres de formation. Pour les sujets qui présentaient des anticorps F.C. dans leur premier échantillon, nous avons remarqué la persistance de ces mêmes anticorps trois mois après.

## CONCLUSIONS SUR L'EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

Sans revenir sur les conclusions partielles déjà présentées, il semble que les infections à virus C. soient largement répandues en France, car en effet, l'épreuve de fixation du complément donne des taux inférieurs à ceux de la neutralisation ; or nous avons vu que plus de 50 % de la population adulte possédait des anticorps.

Jusqu'à preuve du contraire, et jusqu'à ce que les autres souches isolées en France aient été typées, il semble y avoir une nette prédominance du type 1 sur les types 2 et 3, tout au moins pour la fin de l'année 1952.

# INTERFÉRENCES ENTRE LES VIRUS C. ET D'AUTRES AGENTS

La double infection, si souvent décrite en période d'épidémies, entre les virus C. et les souches classiques de poliomyélite, pose le problème de l'interférence entre ces deux agents. On entend par là une influence réciproque des deux infections, non apparentées du point de vue immunologique, dans le sens d'un affaiblissement réciproque, si les agents se multiplient en même temps dans l'organisme.

De nombreux essais ont été faits pour démontrer expérimentalement cette interférence, aussi bien chez le souriceau que chez le singe. Les essais de MELNICK (191), HOWITT et NICHOLS (119) entre autres, ont toujours échoué. SULKIN et MANIRE (262), ont montré que l'inoculation d'un virus Lansing à des souriceaux de 3 jours, les protégeaient en partie contre une infection à virus C., tandis que si le virus C. était inoculé en premier, on n'observait pas cet effet. LEVADITI et ses collaborateurs qui ont étudié les possibilités de symbiose entre les virus C. et de nombreux autres agents (166, 168 à 171, 173, 174, 177 à 180), ont constaté un antagonisme marqué entre un virus C. groupe B et le virus poliomyélitique, ce dernier disparaissant après 4 ou 5 passages (169).

Mais bien des facteurs ont une importance décisive dans ces expériences, notamment l'âge des souriceaux, l'intervalle entre les deux infections et les souches de virus. DALLDORF (58), a montré que des souriceaux inoculés avec une souche du groupe B, présentaient une résistance marquée à une inoculation de virus Lansing effectuée de 4 à 10 jours plus tard.

En fait, jusqu'à présent, aucune preuve de l'interférence de ces deux virus chez l'homme, n'a pu être apportée.

## RAPPORTS AVEC LA POLIOMYELITE

Tout au long de cette étude, nous avons été amenés à comparer les propriétés des virus C. et poliomyélitiques. Déjà, de nombreux auteurs se sont attachés à cette question et des tableaux comparatifs ont été dressés (197, 278), qui font ressortir les analogies entre les deux virus.

Ces rapports ont amené quelques auteurs, dont MOLLARET en France (207 à 210), à proposer de ranger les virus C. dans le groupe des « Pseudo-poliomyélites » en même temps que les souches du groupe Lansing et Leon, le groupe des virus encéphalomyocarditiques (S.K. Columbia, E.M.C., Mengo, M.M.), ainsi que des virus pathogènes pour les animaux, ceux de la maladie de THEILER et de la maladie de TESCHEN.

Nous ne saurions juger ici une telle classification.

Au point de vue épidémiologique, les analogies entre les virus C. et poliomyélitiques peuvent être ainsi schématisées : les deux virus provoquent chez l'homme des infections accompagnées d'une réponse antigénique spécifique. L'homme peut les héberger pendant une période plus ou moins longue, seuls ou associés et ils peuvent provoquer chez lui une infection apparente ou non. On les rencontre le plus souvent à la même époque dans l'année, aussi bien chez l'homme que dans les égouts et les mouches.

Nous ne saurions mieux faire que d'emprunter au Professeur P. LÉPINE cette conclusion :

« La fréquence avec laquelle les virus C. sont associés au virus poliomyélitique dont ils partagent les caractères et la biologie, pose le problème de leur interrelation. A vrai dire, cette relation qui semble nulle sur le plan immunologique, ne pourrait se poser que sur le plan épidémiologique : notre expérience personnelle nous incline à une opinion négative mais toute conclusion définitive serait prématurée. » (161)

# CONCLUSIONS

Parmi les virus qui cliniquement peuvent parfois prêter à confusion avec la piliomyélite, est venu s'introduire récemment le groupe des virus Coxsackie ou virus C.

Ces virus ont été classés par certains auteurs dans le groupe des « pseudo-poliomyélites » en même temps que les souches de poliomyélite Lansing et Léon, les virus encéphalomyocarditiques S.K. Columbia, E.M.C., Mengo et M.M., rarement pathogènes pour l'homme et les virus de la maladie de THEILER de la souris et de la maladie de TESCHEN du porc, affections purement vétérinaires.

Les virus C. représentent un groupe d'agents filtrables et ultra-filtrables, isolés essentiellement chez l'homme, dans les selles, le rhino-pharynx, le sang, les muscles et le liquide céphalo-rachidien. On a pu les isoler aussi dans des égouts et sur des mouches.

Leur taille estimée par l'ultra-filtration et l'ultra-centrifugation, varie avec les auteurs de 10 à 30 millimicrons suivant les souches. Ils sont très résistants à l'égard des agents physiques et chimiques et peuvent être conservés très longtemps à basse température.

Expérimentalement, les virus C. sont essentiellement pathogènes pour les souriceaux et les hamsters nouveau-nés, bien que le mérion, certains singes, et dans des conditions spéciales, la souris adulte, aient pu être infectés. Certaines souches peuvent être cultivées sur œuf embryonné et sur cultures de tissus.

Suivant les caractères des lésions anatomo-pathologiques expérimentales, on a pu classer les virus C. en 2 groupes A et B : Le groupe A produit une myosite généralisée du type dégénérescence hyaline de ZENKER, le groupe B, des altérations comparables mais focales, ainsi qu'une encéphalomyélite sévère et des lésions du tissu adipeux. Cependant, les variations observées suivant les souches et la voie d'introduction, rendent cette classification moins sûre que la classification sérologique grâce à laquelle on a pu décrire jusqu'à présent 16 types immunologiques distincts.

De l'étude des souches françaises 50-328 et 50-358 (antigéniquement comparables à Albany groupe A, types 1 et 2), nous avons pu déduire les faits suivants :

1° Ces souches présentent les mêmes caractères expérimentaux que les souches homologues décrites dans d'autres pays. Grâce à un traitement préalable à la cortisone, nous avons pu infecter la souris adulte avec la souche 50-328.

2° Pour l'étude au microscope électronique, nous avons purifié le virus par la méthode à la protamine-éther, qui nous avait permis d'obtenir des antigènes satisfaisants pour l'épreuve de déviation du complément sur plaques de matière plastique que nous avons contribué à mettre au point dans le service des virus de l'Institut Pasteur (Professeur LÉPINE).

3° Contrairement à ce qui a été décrit pour les virus poliomyélitiques, les souches françaises de virus C. ne semblent pas léser les jonctions myoneurales dans les muscles de souriceaux paralysés, et ne provoquent pas de dégénérescence centripète des nerfs moteurs. Ces résultats se trouvent confirmés par l'intégrité des neurones moteurs lors des examens électriques de muscles humains au cours des affections à virus C., alors que parallèlement, des biopsies, ont montré chez l'homme des lésions similaires à celles rencontrées expérimentalement chez le souriceau.

4° Du point de vue clinique, nous rapportons 18 observations

inédites : 8 de méningite aseptique et 10 de myalgie épidémique ou maladie de Bornholm, dans lesquelles, grâce à des recherches virologiques, les virus C .ont pu être incriminés. Si nous éliminons ce qui paraît justifié à l'heure actuelle, la poliomyélite typique paralytique et si nous laissons de côté des syndromes pour lesquels l'étiologie n'est pas complètement affirmée (Guillain Barré, dermato-myosite, chorée fibrillaire de Morvan, etc.), nous trouvons comme manifestations cliniques des infections à virus C., des entités qui semblent fort dissemblables : Méningite aseptique, myalgie épidémique, herpangine et maladies fébriles mineures non caractéristiques. Nous pensons que ces dissemblances ne sont qu'apparentes et qu'il est possible de trouver dans l'analogie des signes de début et l'interpénétration de certaines formes à la période d'état, des liens qui permettent de réunir ces différents syndromes en une seule et même entité, la Maladie Coxsackie, dont ils constitueraient les formes cliniques. Le pronostic, à part de rares exceptions, demeure essentiellement bénin et le traitement est jusqu'ici purement symptomatique.

5° Nous avons effectué une enquête épidémiologique basée sur la recherche des anticorps déviant le complément dans environ 240 sérums prélevés chez des individus sains d'âges différents, à Bordeaux, à Paris et les départements voisins, ainsi que dans les Centres de Formation de la Marine d'Hourtin (Gironde) et de Pont-Réan (Ille-et-Vilaine). D'après les résultats obtenus, il semble que les infections à virus C. soient très largement répandues en France, car plus de 50 % de la population adulte possède des anticorps. A Bordeaux, 56 % des enfants viennent au monde avec des anticorps maternels, mais presque tous les perdent dans les six premiers mois. Une baisse du taux des anticorps s'observe entre 5 et 15 ans, puis le pourcentage remonte à 57 % entre 21 et 30 ans. A la fin de l'année 1952, il semblait y avoir une nette prédominance des anticorps du groupe A type 1 sur les types 2 et 3.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profssion, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen :
Pour le Doyen, l'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury :
R. DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 4 novembre 1953.
Le Recteur : E. DELAGE.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Ackel R.N. — *New Zealand Med. J.*, 1944, *43*, 265.
2. Alm L. — Conférence, Army Medical Service Graduate School, Washington D.C., 1950, 22 novembre.
3. Alves M.W. et Pugh J. — *Brit. Med. J.*, 1947, n° 4525.
4. Armstrong C. — *Pub. Health Rep.*, 1939, *54*, 2302.
5. Armstrong M.P., Wilson F.H., Mac Lean W.J., Silverthorn N. (Clinical Observations), Clark E.M., Rhodes A.J., Knowles D.S., Ritchie R.C. et Donohue W.L. (Laboratories investigations). — *Canad. J. Pub. Health*, 1950, *41*, 51.
6. Baggio G. — *Acta Pediatr. Lat.* (Italie), 1951, *4*, 321.
7. Banker D. et Melnick J.L. — *Amer. J. Hyg.*, 1951, *54*, 383.
8. Bauer J.H. et Hugues T.P. — *Gen. Physiol.* 1934, *18*, 43.
9. Beeman E.A., Parrot A.M. et Cole R.M. — *Proc. soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, *78*, 295.
10. Beeman E.A. et Huebner R.J. — *J. Immunol.*, 1952, *68*, 663.
11. Beeman E.A., Huebner R.J. et Cole R.M. — *Amer. J. Hyg.*, 1952, *55*, 83.
12. Bernkopf H. — *J.A.M.A.*, 1951, *145*, 1215.
13. Bieling. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1951, *14*, 489.
14. Boucek R.J., Bayley A.A., Burchell J.F. et Edwards J.F. *Proc. Staff Mayo Clinics*, 1949, *24*, 495.
15. Briefs A., Breese S.S., Warren J. et Huebner R.J. — *J. Bact.* 1952, *64*, 237.
16. Brochner, Mortensen K. et Raaschou F. — *Ugeskrift for Laeger* (Danemark), 1948, *45*, 1263.
17. Brown C.M., Liddle D.C. et Tobin J.O. — *Lancet*, 1952, *262*, 445.
18. Bugher J.C. — *Amer. J. Trop. Med.*, 1941, *21*, 299.

19. Bury H.S. et Tobin J.O. — *Lancet*, 1952, *263*, 267.

20. Carey E.J. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, *53*, 3.

21. Carey E.J. — *Amer. J. Path.*, 1942, *18*, 237.

22. Carey E.J., Massopustl C., Zeit W. et Haushalter E. — *J. Neuro-Path.*, 1944, *3*, 121.

23. Carlisle E. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *72*, 223.

24. Casals J., Olitsky P.K. et Murphy L.C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *72*, 636.

25. Casals J. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *70*, 339.

26. Casals J. et Olitsky P.K. — *Fed. Proc.*, 1950, *9*, 570.

27. Chabot G. et Seligmann M. — *Supplément de la Revue du Praticien*, 1952, *3*, 71.

28. Cheever F.S., Daniels J.B. et Freeman E. — *J. Exp. Med.*, 1950, *92*, 153.

29. Christen J.P. — *Rev. Med. Suisse Rom.*, 1952, *72*, 705.

30. Clark E.M., Knowles D.S., Shimada F.T., Rhodes A.J., Ritchie R.C. et Donohue W.L. — *Canad. J. Pub. Health*, 1951, *42*, 103.

31. Clark A.J., Clark A.M., Knowless D.S. et Shimada F.T. — Extraits d'un rapport présenté au 19e Congrès annuel de Noël, de la section laboratoires de l'association de la Santé Publique Canadienne, Toronto, 1951, 17 et 18 décembre.

32. Coffey J.M. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health* Albany, 1949, p. 10 (1 vol.).

33. Cole R.M., Bell J.A., Beeman E.A. et Huebner R.J. — *Amer. J. Pub. Health*, 1951, *41*, 1342.

34. Contreras G., Barnett V.H. et Melnick J.L. — *J. Immunol.*, 1952, *69*, 395.

35. Contreras G. et Melnick J.L. — *J. Immunol.*, 1953, *70*, 473.

36. Contreras G. et Melnick J.L. — *J. Immunol.*, 1953, *70*, 484.

37. Cruishank R.J. et Lewis T.D. — *Brit. Med. J.*, 1951, n° 4740.

38. Crone N.L. et Chapman F.M. — *New England J. Med.*, 1933, 1007.

39. Curnen E.C., Shaw E.W. et Melnick J.L. — *J.A.M.A.*, 1949, *141*, 894.

40. Curnen E.C. — *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1950, *26*, 335.

41. Curnen E.C. et Melnick J.L. — *Pediatrics*, 1951, *8*, 237.

42. Curnen E.C. — Deuxième Conférence internationale de la Poliomyélite, Copenhague, 1951, 3 au 7 septembre.

43. DALLDORF G. et SICKLES G.M. — *Science*, 1948, *108*, 61.

44. DALLDORF G., SICKLES G.M., PLAGER H. et GIFFORD R. — *J. Exp. Med.*, 1949, *89*, 567.

45. DALLDORF G. — *Proc. N.Y. State Assoc. Pub. Health Lab.*, 1949, *29*, 54.

46. DALLDORF G. — *N.Y. State J. Med.*, 1949, *49*, 1330.

47. DALLDORF G. — *N.Y. State J. Med.*, 1949, *49*, 2053.

48. DALLDORF G. — *Westchester Med. Bull.*, 1949, *17*, 14.

49. DALLDORF G. — *Science*, 1949, *110*, 594.

50. DALLDORF G., SICKLES G.M., PLAGER H. et GIFFORD R. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health*, Albany, 1949, p. 8 (1 vol.).

51. DALLDORF G. et GIFFORD R. — Eastern New Yor Branch, Soc. Amer. Bacteriologists, Albany, 1950, 21 avril.

52. DALLDORF G. — *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1950, *26*, 329.

53. DALLDORF G. — *Fed. Proc.*, 1950, *9*, 569.

54. DALLDORF G. — *Science*, 1950, *112*, 422.

55. DALLDORF G. — *Proc. N.Y. Path. Soc.*, 1950-1951, p. 53.

56. DALLDORF G. — *Amer. J. Pub. Health*, 1950, *40*, 1508.

57. DALLDORF G. et GIFFORD R. — *New England J. Med.*, 1951, *244*, 868.

58. DALLDORF G. — *J. Exp. Med.*, 1951, *94*, 65.

59. DALLDORF G. — *Postgraduate Med.*, 1951, *10*, 448.

60. DALLDORF G. et GIFFORD R. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health*, Albany, 1951, p. 6 (1 vol.).

61. DALLDORF G. — *J. Mount Sinaï Hosp.*, 1952, *19*, 396.

62. DALLDORF G. et GIFFORD R. — *J. Exp. Med.*, 1952, *96*, 491.

63. DALLDORF G. — Congrès de Lausanne, 1953, 25 mai.

64. DAVID J.K., LEAVITT D. et HOWITT B.F. — *Pediatrics*, 1951, *8*, 672.

65. DAVIES J.B.M. et WARIN J.F. — *Brit. Med. J.*, 1951, n° 4737.

66. DAWSON. — *Nature*, 1949, *163*, 63.

67. DENST J. et NEUBURGER K.T. — *Amer. J. Path.*, 1950, *26*, 863.

68. DEAN D.J. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health*, Albany, 1951, p. 10 (1 vol.).

69. DELPY J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, *84*, 780.

70. DENST J. et MAC LURGEN K.T. — *Amer. J. Path.*, 1950, *26*, 863.

71. DESSE G. — *Revue du Rhumatisme*, 1952, n° 4, avril.

72. Desse G. — *Semaine des Hôpitaux Paris*, 1953, *10*, 482.

73. Dodd R.L. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health*, Albany, 1951, p. 7 (1 vol.).

74. Dolder. — *Korresp. Bl. Schweiz Arzte*, 1879, *9*, 586.

75. Dorn H.H. — Diss. Freiburg, 1952.

76. Dublin, Bede et Brown. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1944, *14*, 266.

77. Evans C.A. et Chambers V.C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, *68*, 436.

78. Fidy H. — *Brit. Med. J.*, 1951, n° 4742.

79. Findlay G.M. et Howard E.M. — *Brit. Med. J.*, 1950, *1*, 1233.

80. Finn J.J. (Jr), Weller T.H. et Morgan H.R. — *Arch. Int. Med.*, 1949, *83*, 305.

81. Finsen J. — Aagttagelser Angaaende Sygdom Sforholdene, Island, Copenhague, 1874.

82. Fischer R. et Syverton J.T. — *Amer. J. Trop Med.*, 1951, *31*, 238.

83. Forrester A.M. et Tobin J.O.H. — *Lancet*, 1951, 13 oct. p. 663.

84. Freudenberg E. — *Vortr. Vor. Med. Gess.*, Bâle, 1951, 25 octobre.

85. Freudenberg E., Roulet F. et Nicole R. — *Ann. Pediat.* Bâle, 1952, *178*, 150.

86. Fulton F. et Dumbell K.R. — *J. Gen. Microbiol.*, 1949, *3*, 97.

87. Fust B. et Jenny E. — *Bull. Eidgen Gesdhamt*, 1940, *44*, 524.

88. Gadecke R. — 51 Tagg der Deutsch. Ges. Kinderheilk, Heidelberg, 1951. *Mschr. Kinderheilk*, 1952, *100*, 185.

89. Gadeke R. — *Naturwiss*, 1952, *39*, 71.

90. Gadeke R. — *Arch. of Path.*, sous presse.

91. Gaertner K. — *Dtsch. Med. Wsch.*, 1952, *77*, 151.

92. Gard S. — *J. Exp. Med.*, 1940, *71*, 780.

93. Gard S. — *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1938, *30*, 933.

94. Gard S. — *Svenska Lakartidnigen*, 1950, *47*, 285.

95. Gard S. et Johnson T. — Acta Path. Microb. Scand., 1952, *suppl. 93*, 332.

96. Giffen T. — *Brit. Med. J.*, 1951, n° 1185.

97. Gifford R. et Dalldorf G. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *71*, 589.

98. Gifford R. — Rapport à la 4e session annuelle, Massachusetts Pub. Health Conf., Hamerst, 1950, 14 juin.

99. Gifford R. et Dalldorf G. — *Amer. J. Path.*, 1951, *27*, 1047.

100. Glattkowsky G. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1950, 231.

101. Godman G.C., Bunting H. et Melnick J.L. — *Amer. J. Path.*, 1952, *28*, 223.

102. Godman G.C., Bunting H. et Melnick J.L. — *Amer. J. Path.*, 1952, *28*, 583.

103. Godman G.C. — *Amer. J. Path.*, 1952, *28*, 606.

104. Greenberg, Siegel M. et Magee M.C. — *N.Y. State J. Med.*, 1950, *50*, 1119.

105. Gsell O., Stadler E. et Wiesmann E. — *Schweiz Med. Wschr.* 1941, 83.

106. Gsell O. — *Schweiz Med. Wschr.*, 1949, 241.

107. Heide E.A. — *Veröff Volksgesdh. Dienst*, 1949, *7*, 725.

108. Helwig F.C. et Schmidt E.C.H. — *Science*, 1945, *102*, 31.

109. Hess W.E. — *Arch. Neur.*, 1951, *66*, 606.

110. Hillier J. — *R.C.A. Rewiew*. 1947, *8*, 29.

111. Himmelweit F., Findlay G.M. et Howard E.M. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1950, *31*, 809.

112. Hopkins J.H.S. — *Brit. Med. J.*, 1950, 27 mai, p. 1230.

113. Horstmann D.M. et Melnick J.L. — *J. Exp. Med.*, 1950, *91*, 573.

114. Howe H.A., Bodian D. et Morgan I.M. — *Amer. J. Hyg.*, 1950, *51*, 85.

115. Howes D.W. — *Austral. J. Exp. Biol. Med.*, 1952, *30*, 423.

116. Howitt B.F. — *Fed. Proc.*, 1950, *9*, 574.

117. Howitt B.F. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *73*, 443.

118. Howitt B.F. et Benefield U.R. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *90*, 73.

119 Howitt B.F. et Nichols V.J. — *J. Immunol.*, 1952, *68*, 599.

120. Hubert L.M. — Thèse de Bordeaux, 1952, n° 40 et sa bibliographie.

121. Huebner R.J., Armstrong C., Beeman E.A., et Cole R.M. — *J.A.M.A.*, 1950, *144*, 609.

122. Huebner R.J., Ranson et Beeman E.A. — *Pub. Health Rep.*, 1950, *65*, 803.

123. Huebner R.J., Cole R.M., Beeman E.A., Bell et Peers. — *J.A.M.A.*, 1951, *145*, 628.

124. Huebner R.J., Beeman E.A., Cole R.M., Beigelman P.M. et Bell J.A. — *New England J. Med.*, 1952, *247*, 249.

125. Huebner R.J., Beeman E.A., Cole R.M., Beigelman P.M. et Bell J.A. — *New England J. Med.*, 1952, *247*, 285.

126. Huss R. — *Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, Paris, 1934, *26*, 1083.

127. Jaworsky A.A. et West E.J. — *J.A.M.A.*, 1949, *141*, 902.

128. Jenny E. — *Schweiz Med. Wschr.*, 1938, 1092.

129. Jungeblut C.W. et Stevens M.A. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1950, *20*, 701.

130. Kaplan A.S. et Melnick J.L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, *76*, 312.

131. Kausche G.A., Landschutz C. et Sauthoff R. — *Z. Naturforschg.*, 1950, *6 b*, 445.

132. Keller W. — *Umsch.*, 1950, *50*, 669.

133. Keller W. et Vivell O. — *Klin. Wschr.*, 1951, 744.

134. Keller W. et Vivell O. — *Klin. Wschr.*, 1952, 289.

135. Kenyon H., Macrae A.D., Todds R.J. et Galpine J.F. — *Lancet*, 1952, *263*, 153.

136. Kessel J.K. et Pait C.F. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *70*, 315.

137. Kilbourne E.D. — *Fed. Proc.*, 1950, *9*, 581.

138. Kilbourne E.D. et Horsfall F.L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, *77*, 135.

139. Kingston P.J. — *Arch. Pediatr.*, 1951, *68*, 67.

140. Kloene W. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, *6*, 181.

141. Koch R. — *Ueber Bakteriologische Farschung Verhandleurgen des zehnten International en Medicinischen Congresses, Berlin*, 1890, *1*, 35.

142. Kraft L.M. et Melnick J.L. — *J. Exp. Med.*, 1950, *92*, 483.

143. Kraft L.M. et Melnick J.L. — *Fed. Proc.*, 1950, *9*, 385.

144. Kraft L.M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, *80*, 498.

145. Kraft L.M. et Melnick J.L. — *J. Immunol.*, 1952, *68*, 297.

146. Kraft L.M. et Melnick J.L. — *J. Exp. Med.*, 1953, *97*, 401.

147. Kunz L.J., Richardson S. et Pappenheimer A.W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, *79*, 483.

148. Lacorte G. — *Rev. Brasil. Med.*, 1951, *8*, 850.

149. Lawson R.B. — Congrès Intern. Pediatr., Zurich, 1950.

150. Lazarus A.S., Johnston E.A. et Galbraith J.E. — *Bact. Proc.* 1951, *85*, 27.

151. Lazarus A.S., Johnston E.A. et Galbraith J.E. — *Amer. J. Pub. Health*, 1952, *42*, 20.

152. Lejeune E. — *Schweiz Med. Wschr.*, 1941, 469.

153. LENETTE E.H. et KOPROWSKY H. — *J. Immunol.* 1949, *49*, 175.

154. LÉPINE P., THIEFFRY, RENIE L., SAUTTER V. et MARTIN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *80*, 200.

155. LÉPINE P., BOYER H. et SAPIN-JALOUSTRE H. — *Presse Médicale*, 1952, *49*, 1057.

156. LÉPINE P. — *Figaro Littéraire*, 1952, 22 mars.

157. LÉPINE P. — Communic. Acad. Méd., 1952, 5 février.

158. LÉPINE P., SAUTTER V. et RENIE L. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 251.

159. LÉPINE P., CHAUMONT L. et BLUSSON J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 648.

160. LÉPINE P., DESSE G. et SAUTTER V. — *Bull. Acad. Méd.*, 1952, n° 5, et 6, p. 66.

161. LÉPINE P. — *Rev. Méd. Louvain*, 1952, n° 2 et 3.

162. LÉPINE P., SAUTTER V., DELPY J. et ARTZET F. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, *84*, 684.

163. LÉPINE P. — In Bactériologie Médicale, par J. DUMAS et les Chefs de Service de l'Institut Pasteur, Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1953.

164. LEVADITI C. et LÉPINE P. — Les ultra-virus des maladies humaines, 2e édit. Librairie Maloine, Paris, 1948.

165. LEVADITI C. — *Semaine Hôp. Paris*, 1950, *88*, 4541.

166. LEVADITI C. et VAISMAN A. — *C.R. Acad. Sciences*, 1951, *232*, 1614.

167. LEVADITI C. et VAISMAN A. — *C.R. Acad. Sciences*, 1951, *233*, 1148.

168. LEVADITI C. et VAISMAN A. — *C.R. Acad. Sciences*, 1951, *233*, 1234.

169. LEVADITI C. et VAISMAN A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *80*, 678.

170. LEVADITI C. et VAISMAN A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *81*, 207.

171. LEVADITI C. et VAISMAN A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *81*, 210.

172. LEVADITI C. et VAISMAN A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *81*, 260.

173. LEVADITI C., VAISMAN A. et HENRY-EVENO J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 499.

174. LEVADITI C., VAISMAN A. et HENRY-EVENO J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 499.

175. LEVADITI C., VAISMAN A. et HENRY-EVENO J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 751.

176. LEVADITI C., VAISMAN A. et HENRY-EVENO J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 754.

177. LEVADITI C. et HENRY-EVENO J. — *Rev. Immunol.*, 1952, *16*, 117.

178. LEVADITI C. et HENRY-EVENO J. — *C.R. Soc. Biol.* 1952, *146*, 892.

179. LEVADITI C. et HENRY-EVENO J. — *C.R. Acad. Sciences*, 1953, *236*, 339.

180. LEVADITI C. et HENRY-EVENO J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, *84*, 778.

181. LINDBERG G. — *Acta Paediatr.*, Stockholm, 1936, *19*, 1.

182. LUDDEN T.E. — *Proc. Staff Mayo Clinics*, 1948, *23*, 379.

183. MADSEN T. — The Abraham Flexner Lectures, Series n° 5, Baltimore, William and Wilkins, 1937, p. 123.

184. MAGNUS H. (Von). — *Ugeskr. Laeg.* (Danemark), 1949, *111*, 1451.

185. MAGNUS H. (Von). — 2e Int. Cong. Int. Med., Londres, 1952, 15 au 18 octobre.

186. MANIRE G.P., SULKIN S.E. et FARMER T.W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *73*, 341.

187. MARYSSAEL L. — *Concours Med.*, 1952, *74*, 2501.

188. MARYSSAEL L. — *Bruxelles Méd.*, 1952, *32*, 555.

189. MEASRUCH, GEAR et FARBER. — *South Afr. Med. J.*, 1951, *25*, 421.

190. MELNICK J.L., SHAW E.W. et CURNEN E.C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1949, *71*, 344.

191. MELNICK J.L., — *Bull. N.Y. Acad. Méd.*, 1950, *26*, 342.

192. MELNICK J.L. et KRAFT L.M. — *Fed. Proc.*, 1950, *9*, 585.

193. MELNICK J.L. et LEDINKO N. — *J. Immunol.*, 1950, *64*, 101.

194. MELNICK J.L., LEDINKO N., KAPLAN A.S. et KRAFT L.M. — *J. Exp. Med.*, 1950, *91*, 185.

195. MELNICK J.L. et LEDINKO N. — *J. Exp. Med.*, 1950, *92*, 463.

196. MELNICK J.L., KLARKE N.A. et KRAFT L.M. — *J. Exp. Med.*, 1950, *92*, 499.

197. MELNICK J.L. — *Bact. Rewiew*, 1950, *14*, 233.

198. MELNICK J.L. et KAPLAN A.S. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *74*, 812.

199. MELNICK J.L., RHIAN M., WARREN J. et BREESE S.S. — *J. Immunol.* 1951, *67*, 151.

200. MELNICK J.L. — *Fed. Proc.*, 1951, *10*, 415.

201. MELNICK J.L. et GODMAN G.C. — *J. Exp. Med.*, 1951, *93*, 247.

202. MELNICK J.L., KAPLAN A.S., SABIN E. et CONTRERAS G. — *J. Exp. Med.*, 1951, *94*, 471.

203. MELNICK J.L. et FENNER L.R. — *J. Exp. Med.*, 1952, *96*, 255.

204. MELNICK J.L. et CURNEN E.C. — In Viral and Rickettsial Infections of Man, T.M. RIVERS, 2e éd., J.B. Lippincott Cie, 1952.

205. Melnick J.L. et Agren K. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, *81*, 621.

206. Melnick J.L., Kraft L.M. et Kaplan A.S., *J. Exp. Med.*, 1953, *97*, 367.

207. Mollaret P. — *Presse Méd.*, 1950, *58*, 1096.

208. Mollaret P. — *Presse Méd.*, 1950, *58*, 1205.

209. Mollaret P. — *Presse Méd.*, 1950, *58*, 1223.

210. Mollaret P. — *Presse Méd.*, 1950, *58*, 1225.

211. Morgan I.M. — *J. Exp. Med.*, 1941, *74*, 115.

212. Morris J.A. — *Fed. Proc.*, 1951, *10*, 416.

213. Morrisson R.J.G. et Baird J.F. — *Brit. Med. J.* 1952, *4751*, 198.

214. Neish W.W.W. et Stewart C. — *Brit. Med. J.*, 1952, *4761*, 744.

215. O'Leary J.L., Smith M.G. et Reames H.R. — *J. Exp. Med.*, 1942, *75*, 233.

216. Olitsky P.K., Casals J. et Murphy M.C. — *Fed. Proc.* 1950, *9*, 388.

217. Pappenheimer A.M., Daniels J.B., Cheever F.S. et Weller T.H. — *J. Exp. Med.*, 1950, *92*, 169.

218. Pappenheimer A.M., Kunz L.J. et Richardson S. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, *77*, 405.

219. Pappenheimer A.M., Kunz L.J. et Richardson S. — *J. Exp. Med.* 1951, *94*, 45.

220. Pappenheimer A.M. — *J. Exp. Med.*, 1952, *95*, 251.

221. Parrot R.H., Ross J., Burcke F.C. et Rice E.C. — *New England J. Med.*, 1951, *246*, 275.

222. Pavilanis V. et Lépine P. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *83*, 1.

223. Pavilanis V. et Lépine P. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1852, *82*, 145.

224. Peers J.H., Ranson S.R. et Huebner R.J. — *J. Exp. Med.*, 1952, *96*, 1726.

225. Peltier M.L. et Vialard J.C. — *J. Med. Bordeaux*, 1953, *3*, 465.

226. Plichet. — *Presse Méd.* 1950, *48*, 857.

227. Quigley J.J. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *72*, 434.

228. Quigley J.J. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health*, Albany, 1949, p. 9 (1 vol.).

229. Quigley J.J. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health*, Albany, 1950 (1 vol.).

230. Quigley J.J. — *Ann. Rep. Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health*, Albany, 1951, p. 7 (1 vol.).

231. Ramirez Corria F. — Communication à E. Curnen (42).

232. Reed L.J. et Muench. -- *Amer. J. Hyg.*, 1938, *27*, 497.

233. Rhian M., Lensen S.G. et Williams R.C. — *J. Immunol.*, 1949, *62*, 487.

234. Rhodes A.J., Mac Clelland L. et Donohue W.L. — *Canad. M.A.J.*, 1949, *60*, 359.

235. Rhodes A.J., Clark A.M., Knowless D.S., Shimada F.T., Ritchie R.C., Donohue W.L. (Laboratories investigations), Armstrong M.P., Wilson F.H., Mac Lean W.S. et Silverthorn N. (Clinical Observations). — *Canad. J. Pub. Health*, 1950, *41*, 183.

236. Rimpau W. — *Munch. Med. Wschr.*, 1938, 221.

237. Rivers T.M. — *J. Bact.*, 1937, *33*, 1.

238. Robinson L.K. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *75*, 580.

239. Ronse J. — *Presse Med.*, 1951, *59*, 996.

240. Rudder B. (De). — *Klin. Wschr.*, 1937, *16*, 585.

241. Rustigian R. et Pappenheimer R.M. — *J. Exp. Med.*, 1949, *89*, 69.

242. Sabin A.B. et Steigman A.J. — *Amer. J. Hyg.*, 1949, *49*, 176.

243. Sabin A.B. et Olitsky P.K. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938, *38*, 597.

244. Sabin et Al. — In Viral and Rickettsial Infections of Man, T.M. Rivers, 2e éd. p. 173, J.B. Lippincott Cie, 1952.

245. Salk J.E., Lewis L.J., Younger J.S. et Bennett B.L. — *Amer. J. Hyg.*, 1951, *54*, 157.

246. Sanz Ibanez J. — *Cir. Ap. Locom.*, 1948, *5*, 319.

247. Saphir O. — *Amer. J. Path.*, 1945, *21*, 1.

248. Schaeffer L.F. — *Nederl. Tijdschr. Genesk.*, 1951, *95*, 2938.

249. Schwab M., Allen R. et Sulkin S.E. — *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1952, *1*, 982.

250. Shaw E.W., Melnick J.L. et Curnen E.C. — *Ann. Int. Med.*, 1950, *33*, 32.

251. Shaw M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, *79*, 718.

252. Sickles G.M. et Dalldorf G. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *72*, 30.

253. Silverthorne N., Goodfellow A.M., Anglin S., Rhodes A.J., Roy T. et Snelling C.E. — *Canad. M.A.J.*, 1949, *60*, 353.

254. Silverthorne N., Armstrong M.P., Goodfellow A.M., Roy T.E., Ritchie R.C., Donohue W.L., Rhodes A.J., Clark E.M., Knowless D.S., Shimada F.T. et Wilson F.H. — *Canad. M.A.J.*, 1951, *64*, 309.

255. Slatter E.A. et Syverton J.H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *74*, 509.

256. Stanley N.F. et Hayes. — *Austr. J. Science*, 1950, *13*, 81.

257. Stanley N.F. — *Austr. J. Exp. Biol. Med.*, 1951, *29*, 313.

258. Stanley N.F. — *Austr. J. Expl. Biol. Med.*, 1951, *29*, 367.

259. Stanley N.F. — *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1952, *81*, 430.

260. Steigman A.J. et Sabin A.B. — *J. Exp. Med.*, 1949, *90*, 349.

261. Stulberg C.S., Shapira R. et Eldam C.R. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1952, *81*, 642.

262. Sulkin S.E. et Manire G.P. — *Texas Rep. Biol. Med.*, 1950, *8*, 368.

263. Sulkin S.E., Manire G.P. et Farmer T.W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *73*, 340.

264. Sulkin S.E., Schwab M. et Wallis H.C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, *77*, 354.

265. Sulkin S.E., Wallis H.C. et Donaldson P. — *J. Inf. Dis.*, 1952, *91*, 290.

266. Sylvest E. — *Ugeskr. Laeg.* (Danemark), 1930, *92*, 798.

267. Sylvest E. — *Bull. Off. Int. Hyg. Pub., Paris*, 1932, *124*, 1431.

268. Sylvest E. — Den Bornholmske Syge, Myalgia Epidemica, Levin et Munksgaards Forlag, Copenhague, 1933. Traduction anglaise : Epidemic Myalgia, Bornholm Disease, Humphrey Milford, Oxford University Press, London, 1934.

269. Sylvester D.G.H. — *Brit. Med. J.*, 1950, n° 4680, p. 653.

270. Thelin F. et Wirth J. — *Rev. Med. Suisse Rom.*, 1951, *1*, 44.

271. Thomas J.A. — *C.R. Acad. Sciences*, 1952, *235*, 518.

272. Top F.H. — *Dtsch Med. Wschr.*, 1951, *2*, 513.

273. Turiaf J. — *Suppl. Rev. Prat.*, 1952, *3*, 67.

274. Van Creveld S. — Conf. Hôp. Enfants Malades, Paris, 1951, 27 novembre.

275. Van Creveld S. — *Arch. Françaises Pédiatr.*, 1952, *9*, 689.

276. Vivell O., Gaedeke R., Roland D. et Sievers K. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, *77*, 983.

277. Vivell O. — *Arztl. Wschr.* 1952.

278. Vivell O. et Gaedeke R. — *Ergebn. ss Hyg.*, 1952, *27*, 512.

279. Wadsworth A.B. — Standards Methods Div. Lab. Res. N.Y. State Dep. Health, 3e éd., Baltimore, William and Wilkins, 1947.

280. Warren J., Weil M.L., Russ S.B. et Jeffries H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *72*, 662.

281. Webb C.H., Wolfe S.G. et Howitt B.F. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1950, *80*, 245.

282. Weller T.H., Enders J.F., Buckingham M. et Finn J.J. (Jr.). — *J. Immunol.*, 1950, *65*, 337.

283. Wirth J. et Thelin F. — *Praxis*, Genève, 1950, *44*, 949.

284. Wirth J. et Thelin F. — *J.A.M.A.*, 1950, *145*, 581.

285. Wirth J. et Thelin F. — *Soc. Med. Genève*, 1951, 6 novembre.

286. Zahorsky J. — *South Med. J.*, 1920, *13*, 871.

287. Zahorsky J. — *Arch. Pediatr.*, 1924, *41*, 181.

288. Zeiss H. — *Med. Welt.*, 1936, *1028*, 1142.

# TABLE DES MATIÈRES


Pages

Préambule ..... 15
Historique de la découverte ..... 15

CHAPITRE PREMIER

ETUDE EXPERIMENTALE DES VIRUS C.

A) CARACTÈRES GÉNÉRAUX :

Sources de virus ..... 19
Isolement ..... 20
Titrage ..... 22
Taille, Filtration, Ultra-Filtration et Ultra-Centrifugation 22
Purification des virus C. ..... 24
— Extraction ..... 24
— Purification ..... 25
Culture. ..... 29
Résistance à l'égard des agents physiques et chimiques.. 30

B) PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES :

1° *Infection expérimentale.*

Animaux réceptifs :

— Souriceaux et hamsters nouveau-nés ..... 32
— Souris adulte ..... 33
— Mérion ..... 34
— Singe. ..... 35

Pages

Maladie expérimentale du souriceau ..... 35
Anatomie pathologique des infections à virus C. ..... 38
— Muscles squelettiques ..... 38
— Système nerveux central ..... 40
— Tissu adipeux ..... 41
— Cœur. ..... 41
— Foie. ..... 41
— Pancréas. ..... 41
— Poumons. ..... 42
— Reins. ..... 42
Critique de la classification anatomo-pathologique ..... 42
Analogie avec les lésions rencontrées dans d'autres maladies. ..... 43
Etude de l'action des virus C. sur la jonction myo-neurale 44
— Matériel et méthodes ..... 45
— Résultats ..... 45

2° *Réactions sérologiques :*

Généralités. ..... 50
Immuns sérums. ..... 51
Neutralisation ..... 52
Protection croisée chez les souriceaux nés de mères immunisées ..... 53
Déviation du complément ..... 54
Identification et classification des virus C. par les méthodes immunologiques ..... 55

## Chapitre II

## LES VIRUS DU GROUPE COXSACKIE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Période d'incubation ..... 57
Difficultés du diagnostic étiologique ..... 57
Les virus C. et la poliomyélite ..... 59

Pages

Les virus C. et la méningite aseptique ..... 62
— Signes cliniques ..... 64
— Observations cliniques ..... 65
— Recherches virologiques ..... 71
— Conclusions ..... 73
Les virus C. et la maladie de Bornholm ..... 74
— Observations cliniques ..... 78
— Conclusions ..... 85
Les virus C. et l'Herpangine ..... 87
Autres manifestations cliniques rattachées aux virus C... 89
Conclusions : la maladie Coxsackie ..... 90

## Chapitre III

## EPIDEMIOLOGIE

Généralités ..... 97
Sources des virus ..... 98
Distribution géographique ..... 99
Incidence saisonnière ..... 100
Incidence par sexe ..... 100
Incidence par âge ..... 100
Dissémination ..... 101
Etendue des épidémies ..... 102
Répartition des types dans les épidémies ..... 102
Enquête sérologique sur l'épidémiologie des infections à virus C. en France :
— Bordeaux ..... 104
— Paris et région parisienne ..... 107
— Centre de Formation de la Marine à Hourtin ..... 110
— Centre de Formation de la Marine à Pont-Réan .... 112
— Conclusions sur l'épidémiologie en France ..... 112
Interférence entre les virus C. et d'autres agents ..... 113
Rapports avec la poliomyélite ..... 114
Conclusions ..... 115
Bibliographie ..... 119